日 本 国 庁 JAPAN PATENT OFFICE

16.04.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 4月16日

REC'D 13 JUN 2003

POT

出願番

Application Number:

特願2002-113220

[ST.10/C]:

[JP2002-113220]

出 人 Applicant(s):

帝人株式会社

BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月27日

特 許 庁 長 官 Commissioner, Japan Patent Office



特2002-113220

【書類名】 特許願

【整理番号】 P35637

【提出日】 平成14年 4月16日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D211/58

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東

京研究センター内

【氏名】 竹内 進

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東

京研究センター内

【氏名】 今并 穣

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東

京研究センター内

【氏名】 澤井 善行

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東

京研究センター内

【氏名】 中西 顕伸

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東

京研究センター内

【氏名】 松本 由之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東

京研究センター内

【氏名】 南園 邦夫

特2002-113220

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東

京研究センター内

【氏名】

横山 朋典

【特許出願人】

【識別番号】

000003001

【氏名又は名称】

帝人株式会社

【代理人】

【識別番号】

100077263

【弁理士】

【氏名又は名称】

前田 純博

【選任した代理人】

【識別番号】

100099678

【弁理士】

【氏名又は名称】 三原 秀子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010250

【納付金額】

21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】

明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9701951

【包括委任状番号】 0203001

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 CCR3拮抗作用を有するピペリジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式(I)

【化1】

$$R^{1} \xrightarrow{(CH_{2})_{p}} N \xrightarrow{R^{2}} R^{2} \xrightarrow{N-(CH_{2})_{t}} R^{5}$$

$$(I)$$

[式中、 R^1 はフェニル基、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル基、或いはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を1~3個有する芳香族複素環基を表わし、

R¹におけるフェニル基又は芳香族複素環基は、ベンゼン環、或いはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を1~3個有する芳香族複素環基と縮合して縮合環を形成してもよく、

 ニル基、Nーメトキシカルバモイル基、(ホルミル)アミノ基、又はウレイド基 で置換されてもよく、

 R^1 のフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環の置換基は、無置換或いは $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、フェニル基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ピロリジニル基、ピペリジル基、 $C_3 \sim C_7$ ラクタム基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、ベンゾイル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、又はtertーブトキシカルボニルアミノ基によって置換されていてもよい。

ただし、 \mathbf{R}^1 が \mathbf{C}_3 ~ \mathbf{C}_8 シクロアルキル基の場合、その置換基には、アミノ基、モノ(\mathbf{C}_1 ~ \mathbf{C}_6 アルキル)アミノ基、又はジ(\mathbf{C}_1 ~ \mathbf{C}_6 アルキル)アミノ基を含まない。

pは、1~6の整数を表す。

 \mathbf{R}^2 及び \mathbf{R}^3 は、同一又は異なって、水素原子、 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルキル基、又はフェニル基を表わし、 \mathbf{R}^2 及び \mathbf{R}^3 における $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルキル基又はフェニル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルキル基、 $\mathbf{C}_2 \sim \mathbf{C}_7$ アルコキシカルボニル基、アミノ基、カルバモイル基、カルボキシル基、シアノ基又は $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルコキシ基によって置換されてもよい。

Xは、-CO-、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、-CS-、又は単結合を表す。

qは、0又は1を表す。

rは、O又は1を表す。

Yは、 $-(R^4)$ C=C(R^5) -、-S-、又は $-NR^8$ -を表す。

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_2 \sim C_4$ アルキレンオキシ基、 $C_1 \sim C_6$

 C_3 アルキレンジオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルチオ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ベンゾイルアミノ基、ホルミル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルカノイルアミノ基、 $C_3 \sim C_7$ アルケノイルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_3 \sim C_7$ アルケノイルアミノ基、 $C_3 \sim C_8$ (アルコキシカルボニル)メチル基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_4 \sim C_9$ Nーシクロアルキルカルバモイル基、Nーフェニルカルバモイル基、Nー($C_7 \sim C_{12}$ フェニルアルキル)カルバモイル基、ピペリジルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、Nーメトキシカルバモイル基、(ホルミル)アミノ基、ウレイド基、又はチオウレイド基を表し、

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 における前記基は、無置換或いは $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、フェニル基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ)基、フェニル($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)基、フェニル($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ)基、フェニル($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ピロリジニル基、ピベリジル基、($C_2 \sim C_7$ アルカノイル)ピベリジル基、 $C_3 \sim C_7$ ラクタム基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル)ピベリジル基、 $C_4 \sim C_9$ Nーシクロアルキルカルバモイル基、N-7ェニルカルバモイル基、N-7エニルカルバモイル基、N-7エニルカルバモイル基、N-7エニルカルバモイル基、N-7エニルカルバモイル基、N-7エニルカルバモイル基、N-7エニルカルバモイル基、N-7エニルカルバモイル基、N-7エニルカルボニルスルボニルスルボニルスのアンスを表示して、N-7 をディングイルを表示して、N-7 をディングイルを表示して、N-7 をディングイルスのボニルスのアンスを表示して、N-7 をディングスを表示して、N-7 をディングスを表示して、N-7 をディングスを表示して、N-7 をディンのでは、N-7 をディンのでは、N-7

 \mathbb{R}^{8} は、水素原子又は \mathbb{C}_{1} ~ \mathbb{C}_{6} アルキル基を表わし、 \mathbb{R}^{8} における \mathbb{C}_{1} ~ \mathbb{C}_{6} アルキ

ル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、メルカプト基、グアニジノ基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、フェニル基(フェニル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、又はベンジルオキシ基によって置換されていてもよい。)、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンジルオキシカルボニル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、又はウレイド基によって置換されていてもよい。]

で表されるピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルキル付加体。

【請求項2】 前記式 (I) において、Xが-CO-である請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、Yはその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項3】 前記式(I)において、 $Xが-SO_2$ -である請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項4】 前記式(I)において、Xが $-CH_2-$ である請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、Yはその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項 5 】 前記式 (I) において、Xが-C S -である請求項 1 に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項 6 】 前記式 (I) において、Xが単結合である請求項 1 に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、Yはその薬学的に許容される C_1 ~ C_6 アルキル付加体。

【請求項7】 前記式(I)において、Yが $-(R^4)$ C=C(R^5) -であ

る請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項8】 前記式(I)において、Yが-S-である請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項9】 前記式(I)において、Yが $-NR^8$ -である請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項10】 前記式(I)において、 R^2 が水素原子であり、かっ R^3 が水素原子である請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項 $1\,1$ 】 前記式 (I) において、q=0であり、かつr=0である請求項1 に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項12】 前記式 (I) において、q=1 であり、かつr=0 である 請求項1 に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項13】 前記式 (I) において、q=0であり、かつr=1である請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項14】 請求項 $1\sim13$ のいずれか1項に記載の前記式(I)で表されるピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体を、有効成分とするCCR3拮抗作用を有する医薬組成物。

【請求項15】 請求項 $1\sim13$ のいずれか1項に記載の前記式(I)で表されるピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体を、有効成分とする、CCR3が関与する疾患の予防及び/又は治療用組成物。

【請求項16】 前記疾患がアレルギー性疾患である請求項15に記載の予

防及び/又は治療用組成物。

【請求項17】 前記アレルギー性疾患が気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、接触皮膚炎、又はアレルギー性結膜炎である請求項16に記載の予防及び/又は治療用組成物。

【請求項18】 前記疾患が、炎症性腸疾患である請求項15に記載の予防 及び/又は治療用組成物。

【請求項19】 前記疾患が、エイズ(後天性免疫不全症候群)である請求項15に記載の予防及び/又は治療用組成物。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】

本発明は、CCR3拮抗作用を有するピペリジン誘導体に関する。さらに詳しくは、本発明は、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、接触皮膚炎、又はアレルギー性結膜炎等のアレルギー性疾患、潰瘍性大腸炎又はクローン病等の炎症性腸疾患、好酸球増加症、好酸球性胃腸炎、好酸球増加性腸症、好酸球性筋膜炎、好酸球性肉芽腫、好酸球性膿疱性毛包炎、好酸球性肺炎、又は好酸球性白血病等、好酸球、好塩基球、又は活性化丁細胞等の増加又は組織への浸潤が病気の進行、維持に主要な役割を演じている疾患、或いはHIV(ヒト免疫不全ウイルス)の感染に起因するエイズ(AIDS:後天性免疫不全症候群)に対する治療薬及び/又は予防薬として効果が期待できるCCR3拮抗剤に関する。

[0002]

【従来の技術】

近年、気管支喘息等のアレルギー性疾患の本質的な病態は慢性炎症であるという概念が確立され、なかでも好酸球の炎症局所への集積がその大きな特徴の一つとしてとらえられている(例えば、Busse, W. W. J. Allergy Clin. Immunol. 1998, 102, S17-S22; 藤澤隆夫 現代医療 1999, 31, 1297等参照)。例えば、サルの喘息モデルにおいて抗接着分子(ICAM-1)抗体を投与することにより、好酸球の集積が抑え

られ、遅発型の喘息症状発現が抑制されることからも、アレルギー性疾患における好酸球の重要性が強く示唆されている (Wegner, C. D. et al. Science, 1990, 247, 456)。

[0003]

この好酸球の集積及び/又は遊走を引き起こす特異的走化因子としてエオタキ シンが同定された (例えば、Jose, P. J., et al. J. Exp. Med. 1994, 179, 881; Garcia-Zepda, E. A. et al. Nature Med. 1996, 2, 449; Ponath, P. D . et al. J. Clin. Invest. 1996, 97, 604; Ki taura, M. et al. J. Biol. Chem. 1996, 271, 7725等参照)。また、エオタキシンは好酸球上に発現しているCCR3 (C -C Chemokine Receptor 3) レセプターに結合し、作用 を発現することが解明され、さらに、エオタキシンー2、RANTES (reg ulated upon activation normal T-cell expressed and secretedの略称)、MCP-2 (mon ocyte chemoattractant protein-2の略称)、 MCP-3 (monocyte chemoattractant prote in-3 の略称)、MCP-4 (monocyte chemoattract ant protein-4の略称) 等の走化性因子もエオタキシンよりも作用 強度は弱いものの、CCR3を介してエオタキシンと同様の作用を示し得ること が知られている (例えば、Kitaura, M. et al. J. Biol. Chem. 1996, 271, 7725; Daugherty, B. L. et al. J. Exp. Med. 1996, 183, 2349; Ponath, P .D. et al. J. Exp. Med. 1996, 183, 2437; Hi ath, H. et al. J. Clin. Invest. 1997, 99, 1 78; Patel, V. P. et al. J. Exp. Med. 1997, 1 85, 1163; Forssmann, U. et al. J. Exp. Me d. 185, 2171, 1997等参照)。

[0004]

エオタキシンの好酸球への作用は、遊走惹起のみだけでなく、接着分子受容体(CD11b)の発現増強(例えば、Tenscher, K. et al. Blood, 1996, 88, 3195等参照)、活性酸素の産生促進(例えば、Elsner, J. et al. Eur. J. Immunol. 1996, 26, 1919等参照)、EDN(eosinophil-derived neurotoxineの略称)の放出促進(El-Shazly, et al. Int. Arch. Allergy Immunol. 1998, 117 (suppl. 1), 55参照)等、好酸球の活性化に関する作用も報告されている。また、エオタキシンは骨髄からの好酸球及びその前駆細胞の血中への遊離を促進させる作用を有することも報告されている(例えば、Palframan, R. T. et al. Blood 1998, 91, 2240等参照)。

[0005]

エオタキシン及びCCR3が、気管支喘息等のアレルギー性疾患において重要 な役割を演じていることが、多くの報告により示唆されている。例えば、マウス 喘息モデルにおいて抗エオタキシン抗体により好酸球浸潤が抑制されること(G onzalo, J. -A. et al. J. Clin. Invest. 199 6,98,2332参照)、マウス皮膚アレルギーモデルにおいて抗エオタキシ ン抗血清により好酸球浸潤が抑制されること (Teixeira, M. M. et J. Clin. Invest. 1997, 100, 1657)、マウ スモデルにおいて抗エオタキシン抗体が肺肉芽腫の形成を抑制すること (Rut h, J. H. et al. J. Immunol. 1998, 161, 4276 参照)、エオタキシン遺伝子欠損マウスを用いた喘息モデル及び間質性角膜炎モ デルにおいて好酸球の浸潤が抑制されること(Rothenberg, M. E. J. Exp. Med. 1997, 185, 785参照)、喘息患 者の気管支では健常者に比べエオタキシン及びCCR3の発現が、遺伝子レベル 、蛋白レベルともに亢進していること(Ying, S. et al. J. Immunol. 1997, 27, 3507参照)、慢性副鼻腔炎患者の鼻 上皮下組織ではエオタキシンの発現が亢進していること(Am. J. Respi r. Cell Mol. Biol. 1997, 17, 683参照) 等が報告され

ている。

[0006]

また、炎症性大腸疾患である潰瘍性大腸炎及びクローン病の炎症部位において、エオタキシンが多く発現していることが報告されていることから(Garcia-Zepda, E. A. et al. Nature Med. 1996, 2,449参照)、これらの疾患においてもエオタキシンが重要な役割を担っていることが考えられる。

[0007]

これらのデータから、エオタキシンは、CCR3を介して好酸球を病変部位に 集積、活性化することにより、好酸球が病変の進展に深く関わっていると想定さ れ得る疾患、例えば、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻 疹、接触皮膚炎、又はアレルギー性結膜炎等のアレルギー性疾患、潰瘍性大腸炎 又はクローン病等の炎症性腸疾患、好酸球増加症、好酸球性胃腸炎、好酸球増加 性腸症、好酸球性筋膜炎、好酸球性肉芽腫、好酸球性膿疱性毛包炎、好酸球性肺 炎、或いは好酸球性白血病等の発症、進展、維持に深く関与していることが強く 示唆されている。さらに、CCR3レセプターは好酸球のみならず好塩基球、T h 2 リンパ球上にも発現しており、エオタキシンによりこれらの細胞の細胞内カ ルシウムイオン濃度上昇及び細胞遊走が惹起されることが報告されていることか ら、エオタキシン及びCCR3はこれらの細胞を集積させ、活性化する事によっ てもアレルギー性疾患等、これらの細胞が関与する疾患の発症、進展、維持に関 わっていると考えられる(例えば、Sallusto, F. et al. ience 1997, 277, 2005; Gerber, B. O. et al . Current Biol. 1997, 7, 836; Sallusto, F. et al. J. Exp. Med. 1998, 187, 875; Ugucci oni, M. et al. J. Clin. Invest. 1997, 100, 1137; Yamada, H. et al. Biochem Biophys . Res. Commun. 1997, 231, 365等参照)。

[0008]

従って、エオタキシンのCCR3に対する結合を阻害する化合物、すなわち、

CCR3拮抗剤は、エオタキシンに代表されるCCR3のリガンドの標的細胞への作用を阻害することにより、アレルギー性疾患、炎症性腸疾患等の疾患の治療薬及び/又は予防薬として有用であることが期待できるが、そのような作用を有する薬剤は知られてない。

[0009]

また、HIV-1 (ヒト免疫不全ウイルス-1) が宿主細胞に感染する際にCCR3を利用する可能性のあることが報告されていることから、CCR3拮抗剤はHIVウイルス感染に起因するエイズ (AIDS:後天性免疫不全症候群) の治療薬若しくは予防薬としても有用であることが期待できる (例えば、Choe, H. et al. Cell 1996, 85, 1135; Doranz, B. J. et al. Cell 1996, 85, 1149参照)。

[0010]

最近、ピペリジン誘導体(WO9802151号明細書、WO9804554 号明細書、WOOO29377号明細書、WOOO31033号明細書、WOO 035449号明細書、WO0035451号明細書、WO0035452号明 細書、WO0035453号明細書、WO0035454号明細書、WO003 5876号明細書、WO0035877号明細書、WO0051607号明細書 、WO0051608号明細書、WO0051609号明細書、WO00516 10号明細書、WO0053600号明細書、WO0058305号明細書、W O0059497号明細書、WO0059498号明細書、WO0059502 号明細書、WO0059503号明細書、WO0076511号明細書、WO0 076512号明細書、WO0076513号明細書、WO0076514号明 細書、WO0076972号明細書、WO0076973号明細書、WO010 5782号明細書、WO0114333号明細書、WO0164216号明細書 、WO0177101号明細書、WO0192227号明細書、WO01982 68号明細書、WO0198269号明細書、WO0198270号明細書、W 〇0202525号明細書、WO0204420号明細書参照)、ピペラジン誘 導体(EP0903349号明細書、WO0034278号明細書、WO010 2381号明細書参照)、及びその他の低分子化合物(W〇9955324号明

細書、WO9955330号明細書、WO0004003号明細書、WO0027843号明細書、WO0027843号明細書、WO0027843号明細書、WO0027843号明細書、WO0027843号明細書、WO0031032号明細書、WO0041685号明細書、WO0053172号明細書、WO0128987号明細書、WO0128987号明細書、WO0129000号明細書参照)が、CCR3レセプターに対する拮抗活性を有することが報告されている。しかしながら、これらの化合物は、本発明の化合物とは異なる。WO0107436号明細書及び号、WO0132615号明細書には、オキソピペラジン誘導体がファクターXa阻害活性を有することが記載されているが、本発明によるピペリジン誘導体に関する具体的記載はなく、これらの化合物がCCR3拮抗阻害活性を有することは知られていない。

[0011]

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、エオタキシン等のCCR3のリガンドが標的細胞上のCCR3に結合することを阻害する活性を有する低分子化合物、すなわちCCR3拮抗剤を提供することである。

[0012]

本発明の他の目的は、エオタキシン等のCCR3のリガンドが標的細胞上のCCR3に結合すること、及びエオタキシン等のCCR3のリガンドが標的細胞に作用することを阻害する方法を確立することである。

[0013]

本発明の更なる目的は、エオタキシン等のCCR3のリガンドが標的細胞上の CCR3に結合することが病因の一つであるような疾患の治療剤及び/又は予防 剤を提供することである。

[0014]

【課題を解決するための手段】

本発明は、式(I)

[0015]

【化2】

$$\begin{array}{c|c} R^3N \cdot X - (CH_2)_q & Y \\ \hline R^1 \setminus (CH_2)_p & N \cdot (CH_2)_r & R^7 \end{array}$$

[0016]

[式中、 R^1 はフェニル基、 C_3 \sim C_8 >クロアルキル基、或いはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を $1\sim3$ 個有する芳香族複素環基を表わし、

R¹におけるフェニル基又は芳香族複素環基は、ベンゼン環、又はヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を1~3個有する芳香族複素環基と縮合して縮合環を形成してもよく、

 R^1 におけるフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_2 \sim C_4$ アルキレンオキシ基、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンジオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルチオ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ベンゾイルアミノ基、ホルミル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_3 \sim C_8$ (アルコキシカルボニル スルホニル基、 $C_3 \sim C_8$ (アルコキシカルボニル)メチル基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、スは、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_4 \sim C_9$ Nーシクロアルキルカルバモイル基、 $C_1 \sim C_6$ アルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_4 \sim C_9$ Nーシカロアルキルカルバモイル基、 $C_1 \sim C_6$ Nーフェニルカルバモイル基、ピペラジニルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ Nーメトキシカルバモイル基、(ホルミル)アミノ基、又はウレイド基で置換されてもよく、

 R^1 のフェニル基、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環の

置換基は、無置換或いは $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、フェニル基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ピロリジニル基、ピペリジル基、 $C_3 \sim C_7$ ラクタム基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、ベンゾイル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、又はtert-ブトキシカルボニルアミノ基によって置換されていてもよい。

[0017]

ただし、 R^1 が C_3 ~ C_8 シクロアルキル基の場合、その置換基にはアミノ基、モノ(C_1 ~ C_6 アルキル)アミノ基、又はジ(C_1 ~ C_6 アルキル)アミノ基を含まない。

[0018]

pは、1~6の整数を表す。

 ${\bf R}^2$ 及び ${\bf R}^3$ は、同一又は異なって、水素原子、 ${\bf C}_1{\sim}{\bf C}_6$ アルキル基、又はフェニル基を表わし、 ${\bf R}^2$ 及び ${\bf R}^3$ における ${\bf C}_1{\sim}{\bf C}_6$ アルキル基又はフェニル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 ${\bf C}_1{\sim}{\bf C}_6$ アルキル基、 ${\bf C}_2{\sim}{\bf C}_7$ アルコキシカルボニル基、アミノ基、カルバモイル基、カルボキシル基、シアノ基又は ${\bf C}_1{\sim}{\bf C}_6$ アルコキシ基によって置換されてもよい。

[0019]

Xは、-CO-、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、-CS-、又は単結合を表す。

[0020]

qは、O又は1を表す。

[0021]

rは、O又は1を表す。

[0022]

Yは、 $-(R^4)$ C=C (R^5) -、-S-、又は $-NR^8$ -を表す。

[0023]

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒド ロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim$ C_8 シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C$ $_6$ アルキルチオ基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_2 \sim C_4$ アルキレンオキシ基、 $C_1 \sim$ C₃アルキレンジオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルチオ基、ベン ジル基、ベンジルオキシ基、ベンゾイルアミノ基、ホルミル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカ ノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルカノイルアミノ基、 $C_3 \sim$ C_7 アルケノイルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル スルホニルアミノ基、 $C_3 \sim C_8$ (アルコキシカルボニル) メチル基、アミノ基、 モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、カルバ モイル基、 $C_2 \sim C_7 N$ - アルキルカルバモイル基、 $C_4 \sim C_9 N$ - シクロアルキル カルバモイル基、 $N-フェニルカルバモイル基、<math>N-(C_7 \sim C_{12} \supset z = L)$ カルバモイル基、 $N-(C_7 \sim C_{12} \supset z = L)$ キル)カルバモイル基、ピペリジルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、 ピロリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、N-メトキシカルバモ イル基、(ホルミル)アミノ基、(チオホルミル)アミノ基、ウレイド基、又は チオウレイド基を表し、

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 における前記基は、無置換或いは $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、フェニル基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ) は、フェニル($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) 基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ)基、フェニル($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ピロリジニル基、ピペリジル基、($C_2 \sim C_7$ アルカノイル)ピペリジル基、 $C_3 \sim C_7$ ラクタム基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル)ピペリジル基、 $C_4 \sim C_9$ N - シクロアルキルカルバモイル基、N-フェニルカルバモイル基、N-0 ($C_7 \sim C_{12}$ フェニルアルキル)カルバモイル基、N-0 オルガモンル基、ヒドロキシ基、ベンゾイル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、ベンゾイル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、N0 に N1 に N1 に N2 に N3 に N3 に N4 に N5 に N5

 C_6 アルキルスルホニル基、或いはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を $1\sim3$ 個有し、 $C_1\sim C_6$ アルキル基で置換されてもよい複素環又は芳香族複素環によって置換されていてもよい。

 R^8 は、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表わし、 R^8 における $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、メルカプト基、グアニジノ基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、フェニル基(フェニル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、又はベンジルオキシ基によって置換されていてもよい。)、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンジルオキシカルボニル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、又はウレイド基によって置換されていてもよい。]

で表されるピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体である。

[0024]

また本発明は、前記式(I)で表されるピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体を有効成分とするCCR3拮抗作用を有する医薬組成物、又はCCR3が関与する疾患の予防及び/又は治療用組成物であって、前記疾患はアレルギー性疾患、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、接触皮膚炎、又はアレルギー性結膜炎、炎症性腸疾患、エイズ(後天性免疫不全症候群)である。

[0025]

【発明の実施の形態】

式(I)において、 R^1 はフェニル基、 C_3 $^{\circ}C_8$ $^{\circ}$ クロアルキル基、或いはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を $1\sim3$ 個有する芳香族複素環基を表わし、

R¹におけるフェニル基又は芳香族複素環基は、ベンゼン環、或いはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を1~3個有する芳香族複素環基と縮合して縮合環を形成してもよく、

さらに \mathbf{R}^1 におけるフェニル基、 $\mathbf{C}_3\sim\mathbf{C}_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、 $\mathbf{C}_1\sim\mathbf{C}_6$ アルキル基、 $\mathbf{C}_3\sim\mathbf{C}_8$ シクロアルキル基、 $\mathbf{C}_2\sim\mathbf{C}_6$ アルケニル基、 $\mathbf{C}_1\sim\mathbf{C}_6$ アルコキシ基、 $\mathbf{C}_1\sim\mathbf{C}_6$ アルコキシ基、 $\mathbf{C}_1\sim\mathbf{C}_6$ アルキレンオキシ基、 $\mathbf{C}_1\sim\mathbf{C}_3$ アルキレンジオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルチオ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ベンゾイルアミノ基、ホルミル基、 $\mathbf{C}_2\sim\mathbf{C}_7$ アルカノイル基、 $\mathbf{C}_2\sim\mathbf{C}_7$ アルカノイルオキシ基、 $\mathbf{C}_2\sim\mathbf{C}_7$ アルカノイルアミノ基、 $\mathbf{C}_1\sim\mathbf{C}_6$ アルキルスルホニル基、 $\mathbf{C}_3\sim\mathbf{C}_8$ (アルコキシカルボニル メチル基、 $\mathbf{C}_1\sim\mathbf{C}_6$ アルキルスルホニル基、 $\mathbf{C}_3\sim\mathbf{C}_8$ (アルコキシカルボニル)メチル基、アミノ基、モノ($\mathbf{C}_1\sim\mathbf{C}_6$ アルキル)アミノ基、又は、ジ($\mathbf{C}_1\sim\mathbf{C}_6$ アルキル)アミノ基、カルバモイル基、 $\mathbf{C}_2\sim\mathbf{C}_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $\mathbf{C}_4\sim\mathbf{C}_9$ Nーシクロアルキルカルバモイル基、 \mathbf{N} ーフェニルカルバモイル基、 $\mathbf{C}_4\sim\mathbf{C}_9$ Nーシクロアルキルカルバモイル基、 \mathbf{N} ーフェニルカルボニル基、 $\mathbf{C}_4\sim\mathbf{C}_9$ Nージクロアルキルカルバモイル基、 $\mathbf{C}_1\sim\mathbf{C}_1$ 0、カルボニル基、 $\mathbf{C}_1\sim\mathbf{C}_1$ 1、スはウレイド基で置換されてもよく、

これらのフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環の置換基は、無置換或いは $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、フェニル基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル チオ基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ピロリジニル基、ピペリジル基、 $C_3 \sim C_7$ ラクタム基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、ベンゾイル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、又はtertile rt -ブトキシカルボニルアミノ基によって置換されていてもよい。

[0026]

なお、 R^1 におけるフェニル基、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環の置換基の数、及び R^1 のフェニル基、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環の置換基のさらなる置換基の数は、化学的に可能と考え得る数であり、好ましくは $0\sim 1$ 5個、より好ましくは $0\sim 1$ 0個、さらにより好ましくは $0\sim 7$ 個である。

[0027]

 R^1 における「 C_3 ~ C_8 シクロアルキル基」とは、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及び、シクロオクチル基等の環状のアルキル基を意味し、その好適な具体例としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基、及び、シクロヘキシル基等が挙げられる。

[0028]

R¹における、「ヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を1~3個有する芳香族複素環基」とは、例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダソリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、トリアゾリル、オキサジアゾリル(フラザニル)、チアジアゾリル基等の芳香族複素環基を意味し、その好適な具体例としては、チエニル、フリル、ピロリル、及びピリジル基等が挙げられる。

[0029]

R¹における「縮合環」とは、上記フェニル基又は芳香族複素環基が、ベンゼン環、又はヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を1~3個有する芳香族複素環基と可能な任意の位置で縮合して形成される2環式芳香族複素環基を意味し、その好適な具体例としては、ナフチル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キノリル及びベンゾイミダゾリル基等が挙げられる

[0030]

式(I)のR¹は、フェニル基、チエニル基、フラニル基、ピロリル基、ナフチル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフラニル基、又はインドリル基である場合が特に好ましい。

[0031]

 R^1 におけるフェニル基、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は、縮合環の置換基としての「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味し、その好適な具体例としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0032]

 R^1 の置換基としての「 C_1 ~ C_6 アルキル基」とは、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-ヘプチル、n-ヘプチル、n-ヘプチル、n-ヘプチル、n-0 と n-0 に n-0

[0033]

 R^1 の置換基としての「 C_3 ~ C_8 シクロアルキル基」は、前記 R^1 における「 C_3 ~ C_8 シクロアルキル基」の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ基を挙げることができる。

[0034]

 R^1 の置換基としての「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」とは、例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル、4-メチル-3-ペンテニル基等の $C_2 \sim C_6$ の直鎖又は分枝状のアルケニル基を意味し、その好適な具体例としては、ビニル基及び2-メチル-1-プロペニル基等が挙げられる。

[0035]

 R^1 の置換基としての「 C_1 ~ C_6 アルコキシ基」とは、前記 C_1 ~ C_6 アルキル基とオキシ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、メトキシ基、エトキシ基等が挙げられる。

[0036]

 R^1 の置換基としての「 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基」とは、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキ

ル基とチオ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、メチルチオ基 、エチルチオ基等が挙げられる。

[0037]

 R^1 の置換基としての「 $C_3\sim C_5$ アルキレン基」とは、例えば、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、及び、1ーメチルトリメチレン基等の $C_3\sim C_5$ の2 価のアルキレン基を意味し、その好適な具体例としては、トリメチレン基、テトラメチレン基等が挙げられる。

[0038]

 R^1 の置換基としての「 C_2 ~ C_4 アルキレンオキシ基」とは、例えば、エチレンオキシ($-CH_2CH_2O-$)、トリメチレンオキシ($-CH_2CH_2CH_2O-$)、トリメチレンオキシ($-CH_2CH_2CH_2CH_2O-$)、1,1-ジメチルエチレンオキシ($-CH_2C$ (CH_3) $_2O-$)基等の、 C_2 ~ C_4 の $_2$ 何アルキレン基とオキシ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、エチレンオキシ基、トリメチレンオキシ基等が挙げられる。

[0039]

 R^1 の置換基としての「 $C_1 \sim C_3$ アルキレンジオキシ基」とは、例えば、メチレンジオキシ($-OCH_2O-$)、エチレンジオキシ($-OCH_2CH_2O-$)、トリメチレンジオキシ($-OCH_2CH_2CH_2O-$)、プロピレンジオキシ($-OCH_2CH_2CH_2O-$)、プロピレンジオキシ($-OCH_2CH$ (CH_3)O-)基等の $C_1 \sim C_3$ の 2 価アルキレン基と 2 個のオキシ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基等が挙げられる。

[0040]

 R^1 の置換基としての「 C_2 ~ C_7 アルカノイル基」とは、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、イソブチリル、3 -メチルブタノイル、2 -メチルブタノイル、ピバロイル、4 -メチルペンタノイル、3 ,3 -ジメチルブタノイル、5 -メチルヘキサノイル基等の C_2 ~ C_7 の直鎖又は分枝状のアルカノイル基を意味し、その好適な具体例としては、アセチル基等が挙げられる。

[0041]

 R^1 の置換基としての「 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基」とは、前記 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基とカルボニル基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。

[0042]

 R^1 の置換基としての「 C_2 ~ C_7 アルカノイルオキシ基」とは、前記 C_2 ~ C_7 アルカノイル基とオキシ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としてはアセチルオキシキ基等が挙げられる。

[0043]

 R^1 の置換基としての「 C_2 ~ C_7 アルカノイルアミノ基」とは、前記 C_2 ~ C_7 アルカノイル基とアミノ基とから成る基を意味し、その好適な具体例としては、アセチルアミノ基等が挙げられる。

[0044]

 R^1 の置換基としての「 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基」とは、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル基とスルホニル基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、メチルスルホニル基等が挙げられる。

[0045]

 R^1 の置換基としての「 C_3 ~ C_8 (アルコキシカルボニル)メチル基」とは、前記 C_2 ~ C_7 アルコキシカルボニル基とメチル基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、(メトキシカルボニル)メチル基等が挙げられる。

[0046]

 R^1 の置換基としての「モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基」とは、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル基によって置換されたアミノ基を意味し、その好適な具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基等が挙げられる。

[0047]

 R^1 の置換基としての「ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基」とは、同一又は異なった 2 つの前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル基によって置換されたアミノ基を意味し、その好適な具体例としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N-エチルー N-メチルアミノ基等が挙げられる。

[0048]

 R^1 の置換基としての「 $C_2 \sim C_7 N$ - アルキルカルバモイル基」とは、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル基とカルバモイル基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、N- メチルカルバモイル基、N- エチルカルバモイル基等が挙げられる

[0049]

 R^1 の置換基としての「 C_4 ~ C_9 N - シクロアルキルカルバモイル基」とは、前記 C_3 ~ C_8 シクロアルキル基とカルバモイル基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、N- シクロペンチルカルバモイル基、N- シクロヘキシルカルバモイル基等が挙げられる。

[0050]

R¹の置換基としての「ピペリジルカルボニル基」とは、ピペリジンとカルボニルが結合した基を意味し、好適な具体例としては(1-ピペリジル)カルボニル基等が挙げられる。

[0051]

 R^1 の置換基としての「モルホリニルカルボニル基」とは、モルホリンとカルボニルが結合した基を意味し、好適な具体例としては(1-モルホリニル)カルボニル基等が挙げられる。

[0052]

R¹の置換基としての「ピロリジニルカルボニル基」とは、ピロリジンとカルボニルが結合した基を意味し、好適な具体例としては(1 - ピロリジニル)カルボニル基等が挙げられる。

[0053]

 R^1 の置換基としての「ピペラジニルカルボニル基」とは、ピペラジンとカルボニルが結合した基を意味し、好適な具体例としては(1-ピペラジニル)カルボニル基等が挙げられる。

[0054]

 R^1 におけるフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環の置換基のさらなる置換基としての「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基」とは、例え

ば、エチニル、メチルエチニル、エチルエチニル基等の C_2 ~ C_6 アルキニル基を意味し、その好適な具体例としては、エチニル基等が挙げられる。

 R^1 の置換基のさらなる置換基としての「 C_3 ~ C_8 シクロアルケニル基」とは、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、1, 3 -シクロヘキサジエニル基等の C_3 ~ C_8 の環状のアルケニル基を意味し、その好適な具体例としては、シクロヘキセニル基等が挙げられる。

[0055]

 R^1 の置換基のさらなる置換基としての「 $C_3 \sim C_7$ ラクタム基」とは、例えば、3-プロパンラクタム、4-ブタンラクタム、5-ペンタンラクタム、6-ヘキサンラクタム等の環状アミドから水素原子を1 個除いた基を意味し、その好適な具体例としては「4-ブタンラクタムから水素原子を1 個除いた基」等が挙げられる。

[0056]

式(I)において、pは、 $1\sim6$ の整数を表し、好ましくは1又は3である。 【0057】

式(I)において、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、又はフェニル基を表わし、 R^2 及び R^3 における $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、アミノ基、カルバモイル基、カルボキシル基、シアノ基又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基によって置換されてもよい。

[0058]

なお、 R^2 及び R^3 における C_1 ~ C_6 アルキル基又はフェニル基の置換基の数は、化学的に可能と考え得る数であり、好まし、くは0~13個、より好ましくは0~10個、さらにより好ましくは0~7個である。

[0059]

 R^2 及び R^3 における C_1 ~ C_6 アルキル基は、 R^1 におけるフェニル基、 C_3 ~ C_6 0クロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環の置換基として定義されたものと同様であり、同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

[0060]

 R^2 及び R^3 における C_1 ~ C_6 アルキル基又はフェニル基の置換基としてのハロゲン原子、 C_1 ~ C_6 アルキル基、 C_2 ~ C_7 アルコキシカルボニル基及び C_1 ~ C_6 アルコキシ基は、前記 R^1 におけるフェニル基、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル基、芳香族複素環基又は縮合環の置換基について定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

式(I)の R^2 及び R^3 は、水素原子を表わす場合が特に好ましい。

[0061]

式(I)において、Xは、-CO-、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、-CS-又は単結合を表す。いずれも好適な具体例として挙げることができる。ここで、-CO-はカルボニル基を、 $-SO_2-$ はスルホニル基を、-CS-はチオカルボニル基をそれぞれ意味する。

[0062]

式(I)において、qは0又は1を表し、rは0又は1を表す。好適な具体例として、q=0かつr=0、q=1かつr=0、及びq=0かつr=1の場合を挙げることができる。

[0063]

式(I)において、Yは、 $-(R^4)$ $C=C(R^5)$ -、-S-、又は $-NR^8$ -を表す。いずれも好適な具体例として挙げることができる。

[0064]

式(I)において、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン基、 $C_2 \sim C_4$ アルキレンオキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキレンジオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルチオ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ベンゾイルアミノ基、ホルミル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルカノイルアミノ基、 $C_3 \sim C_7$ アルケノイルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_3 \sim C_8$ (アルコキシカルボニル)メチ

ル基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、又は、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ N-アルキルカルバモイル基、 $C_4 \sim C_9$ N-シクロアルキルカルバモイル基、N-フェニルカルバモイル基、N-($C_7 \sim C_{12}$ フェニルアルキル)カルバモイル基、ピペリジルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、N-メトキシカルバモイル基、(ホルミル)アミノ基、(チオホルミル)アミノ基、ウレイド基、又はチオウレイド基を表し、

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 における上記の基は、無置換或いは $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、フェニル基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $(C_1 \sim C_6$ アルコキシ)($(C_1 \sim C_6$ アルコキシ)基、フェニル($(C_1 \sim C_6$ アルコキシ)基、 $(C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、アミノ基、モノ($(C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($(C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ピロリジニル基、ピペリジル基、 $(C_2 \sim C_7$ アルカノイル)ピペリジル基、 $(C_3 \sim C_7$ ラクタム基、カルバモイル基、 $(C_2 \sim C_7$ アルカノイル)ピペリジル基、 $(C_4 \sim C_9$ Nーシクロアルキルカルバモイル基、Nーフェニルカルバモイル基、Nー($(C_7 \sim C_{12}$ フェニルアルキル)カルバモイル基、 $(C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $(C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、ベンゾイル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、 $(C_1 \sim C_6$ アルキルスルボニル基、或いはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を $(C_1 \sim C_6$ アルキル基で置換されてもよい複素 環又は芳香族複素環によって置換されていてもよい。

[0065]

なお、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 における上記の基の置換基の数は、化学的に可能と考え得る数であり、好ましくは $0\sim15$ 個、より好ましくは $0\sim10$ 個、さらにより好ましくは $0\sim7$ 個である。

[0066]

 \mathbf{R}^4 、 \mathbf{R}^5 、 \mathbf{R}^6 及び \mathbf{R}^7 における $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルキル基、 $\mathbf{C}_3 \sim \mathbf{C}_8$ シクロアルキル基、 $\mathbf{C}_2 \sim \mathbf{C}_6$ アルケニル基、 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルコキシ基、 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルキルチオ基、

 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_2 \sim C_4$ アルキレンオキシ基、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンジオキシ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_3 \sim C_8$ (アルコキシカルボニル)メチル基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、又は、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_4 \sim C_9$ Nーシクロアルキルカルバモイル基は、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキルカルバモイル基は、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキルカルバモイル基は、 $C_1 \sim C_8$ とのは、アルキル基、 $C_2 \sim C_7$ というなる置換基についてそれぞれ定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

[0067]

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 における「 C_4 ~ C_{10} シクロアルカノイルアミノ基」とは、 C_4 ~ C_{10} シクロアルカノイル基とアミノ基からなる基を意味し、その好適な具体例は、シクロプロパノイルアミノ、シクロブタノイルアミノ、シクロペンタノイルアミノ、シクロヘキサノイルアミノ等が挙げられる。

 \mathbf{R}^4 、 \mathbf{R}^5 、 \mathbf{R}^6 及び \mathbf{R}^7 における「 \mathbf{C}_3 ~ \mathbf{C}_7 アルケノイルアミノ基」とは、 \mathbf{C}_3 ~ \mathbf{C}_7 アルケノイル基とアミノ基からなる基を意味し、その好適な具体例はアクリロイル等が挙げられる。

 \mathbf{R}^4 、 \mathbf{R}^5 、 \mathbf{R}^6 及び \mathbf{R}^7 における「 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルキルスルホニルアミノ基」とは、 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルキルスルホニル基とアミノ基からなる基を意味し、その好適な具体例はメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノ等が挙げられる。

 \mathbf{R}^4 、 \mathbf{R}^5 、 \mathbf{R}^6 及び \mathbf{R}^7 における「 $\mathbf{N}-$ ($\mathbf{C}_7\sim\mathbf{C}_{12}$ フェニルアルキル)カルバモイル基」とは、カルバモイル基と $\mathbf{C}_7\sim\mathbf{C}_{12}$ フェニルアルキル基からなる基を意味し、その好適な具体例はフェニルメチルカルバモイル、フェニルエチルカルバモイル等が挙げられる。

[0068]

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 の置換基としての $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケ

ニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、 $C_3 \sim C_7$ ラクタム基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_4 \sim C_9$ Nーシクロアルキルカルバモイル基は、 R^1 におけるフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、大び縮合環の置換基、或いはそれら置換基のさらなる置換基についてそれぞれ定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

 \mathbf{R}^4 、 \mathbf{R}^5 、 \mathbf{R}^6 及び \mathbf{R}^7 の置換基としての「($\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルコキシ)($\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルコキシ)基」とは、 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルコキシ基と $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルコキシ基からなる基を意味し、その好適な具体例はメトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ基等が挙げられる。

[0069]

 \mathbf{R}^4 、 \mathbf{R}^5 、 \mathbf{R}^6 及び \mathbf{R}^7 の置換基としての「フェニル($\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルコキシ)基」とは、フェニル基と $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルコキシ基からなる基を意味し、その好適な具体例は、ベンジルオキシ、フェニルエトキシ、フェニルプロポキシ基等が挙げられる。

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 の置換基としての「(C_2 ~ C_7 アルカノイル)ピペリジル基」とは、 C_2 ~ C_7 アルカノイル基とピペリジル基からなる基を意味し、その好適な具体例は1-(アセチル)-4-ピペリジル基等を挙げられる。

[0070]

式(I)において、 R^8 は、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表わし、 R^8 における $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、メルカプト基、グアニジノ基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、フェニル基(フェニル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、又はベンジルオキシ基によって置換されていてもよい。)、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンジルオキシカルボニル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、 $C_2 \sim C_7$

 C_7 アルカノイルオキシ基、 C_2 ~ C_7 アルカノイルアミノ基、 C_2 ~ C_7 N-アルキルカルバモイル基、 C_2 ~ C_6 アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ(C_1 ~ C_6 アルキル)アミノ基、ジ(C_1 ~ C_6 アルキル)アミノ基、又はウレイド基によって置換されていてもよい。

[0071]

なお、 R^8 における C_1 ~ C_6 アルキル基の置換基の数、及び R^8 における C_1 ~ C_6 アルキル基の置換基であるフェニル基の置換基の数は、化学的に可能と考え得る数であり、好ましくは0~15個、より好ましくは0~10個、さらにより好ましくは0~10個である。

[0072]

 R^8 としての C_1 ~ C_6 アルキル基は、 R^1 におけるフェニル基、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は、縮合環の置換基について定義されたものと同様であり、同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

[0073]

 R^8 における $C_1 \sim C_6$ アルキル基の置換基としてのハロゲン原子、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基及びジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基は、前記 R^1 におけるフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基又は縮合環の置換基について定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

[0074]

式(I)のピペリジン誘導体の好適な具体例として、下記の表1~表8に示される各置換基を含有する化合物を挙げることができる。なお、表1~表8において、「compd.No.」は「化合物番号」を意味する。

[0075]

表1-1から表1-6は、X=単結合、q=0、r=0、かつ $Y=-(R^4)$ $C=C(R^5)$ ーで表される化合物の好適な具体例である。

【表1】

《 表1一1》X = single bond, q = 0, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-									
cmpnd NO.	R1	R2	R3	R4	R5	R8	R7		
1-1-1	CI	н	н	н	н	н	н		
1-1-2	g C	Н	н	н	н	NO2	н		
1-1-3	ci Ci.	н	н	н	н	Me	н		
1-1-4	ci Ci	H	н	н	н	CI	н		
1-1-5	a	; H	H .	Н	н	F	н		
1-1-6	c)	н	н	н .	н	CF3	н		
1-1-7	ci Ci.	H	н	н	н	СООН	н		
1-1-8	a C.	н	н	н	CI	CI	н		
1-1-9	a C	н	Н	н	н	н .	Ме		
1-1-10	a D	Н	н	н	·. Н	MeO	н		
1-1-11	a C	н	н	, н	н	н	NO2		
1-1-12	d d	н	н	н	н	н	MeO		
1-1-13	CI .	н	н	н	н	н	F		
1-1-14	CI CI.	Н	н	Н	.Н	н	CI		
[0	076]								

【表2】

	•					表1-10	つつづき1
1-1-15	a C	н	н	н .	н	OCF3	н
1-1-16	CI.	Н	н	н	.	CN	н
1-1-17	CI	Н	н	н	н		CN
1-1-18	CI.	Н	н	н	н	н	СООН
1-1-19	CI CI	Н	н	н	н	ОН	н
1-1-20	a Co	Н	н	н	н	н	OH .
1-1-21	Man	. H	н	н	н	NO2	н
1-1-22	Man	н	н	н	H	Me	н
1-1-23	Mail .	Н	н	Н	н	CI	н
1-1-24	M ex	н	н	н.	н	F	н
1-1-25	Man 2.	н	н	Н	. Н	CF3	н
1-1-26	Mon 2	н	н	н	H .	СООН	н
1-1-27	MeN	н	н	н	CI	CI	Н
1-1-28	Men S.	н	н	н	н	н	Me
1-1-29	Mark	н	н ,	н	н	MeO	н

[0077]

【表3】

						表1-1のつづき2	
1-1-30	M of L	н	, н	Н.	н	н	NO2
1-1-31	MOREL.	н	. н	н	н	н	MeO
1-1-32	Month.	н	н	н	н	H .	F
1-1-33	MeN	H	• н	н	н	н	CI
1-1-34	Md D.	н	. н	H	н	OCF3	' н
1-1-35	Mark .	н	н	н	н	CN	н
1-1-36	Mark	, H .	н .	н	. н	н	CN
1-1-37	Mov	Н	н	н	H	н	соон
1-1-38	Make	Н	н	н	н	ОН	Н
1-1-39	Marks.	н	н	н	н	н	ОН
1-1-40	Q.	н	н	н	Н	NO2	н
1-1-41	Q	н	н	н	Ĥ	Ме	н
1-1-42		н	н	Н	н	CI	н
1-1-43	Q.	н	н	н	н	F	н
1-1-44	Q.	н	н	н	н	CF3	н

[0078]

【表4】

						表1-10	つづき3
1-1-45	Q.	Н	н	н	н	соон	н
1-1-46	Q.	. н	н	н	CI	CI	н
1-1-47	Q	н	н	н	н	н	Me
1-1-48	Q.	н	н	н	н	MeO	н
1-1-49	Q.	н	н	н	н	'Н	NO2
1-1-50	Q	н	н .	н	н	· н	MeO
1-1-51	Q.	н	н.	н .	. н	н	F
1-1-52	Q.	н	, н	н	н	н	CI
1-1-53	Q.	н	н .	н	н	OCF3	н
1-1-54	2.	н	H	н	н	CN	н
1-1-55	Q.	Н .	н	Н	н	н	CN
1-1-56	Q.	н	н	н	н	н	COOH
1-1-57	Q.	н	н	н	н	он	н
1-1-58	2 2 0	н	н	н	н	н	ОН .
1-1-59	Q	н	н	н	н	NO2	н

[0079]

【表5]

	• • •		•	表1-1のつづき4			
1-1-60	Q	H	н	н	н	Me	н
1-1-61	Q	н	н	н	н	CI	н
1-1-62	Q	н	н	н	н	F	н
1-1-63	Q	н	Н	н	н	CF3	н
1-1-64	Q	, H	н	н	н	COOH	н
1-1-65	Q	н	н	н	CI	CI	н
1-1-66	Q	н	н	н	н	н	Мө
1-1-67	Q	н	н	н	н ·	MeO	н
1-1-68	Q	н	н	н	н	н	NO2
1-1-69	Q	н	н	н	н	н	MeO
1-1-70	Q	н	н	н	н	н	F
1-1-71	Q	н	н	н	Н	н	CI
1-1-72	Q	• Н	н	н	н	OCF3	н
1-1-73		H	н	н	н	CN	н
1-1-74	Q	н	н	н	н	н	CN

[0080]

【表6】

						麥 1~	のつづき5
1-1-75	Q	Н	н	н	н	н _.	СООН
1-1-76	Q	н	н	н	Н	ОН	н
1-1-77	Q	. Н	н	н	н	н	. ОН
1-1-78	СПСОН	н	н	н	н	NO2	н
1-1-79	CICOH	н	. н	н	н	Me	н
, 1-1-80	CI COH	н	н	н	н	CI	н
1-1-81	CI COH	н	н	н	н	F	н
1-1-82	CH COH	н	H	н	н	CF3	н
1-1-83	CI COH	н	, н	н	н	СООН	н
1-1-84	a Can	н	н	н	CI	CI	H
1-1-85	a Can	Н	н	H	н.	н	Me
1-1-86	u ·	н	н	H	н	MeO	н
1-1-87	CI COH	. н	Н	Н	н	н	NO2
1-1-88	CI COH CI COH CI COH CI COH CI COH	н	н .	Н	н	н	MeO
1-1-89	a CTOH	Н	н	н	. н.	н	F

[0081]

【表7】

		•				表1-1の	つづき6
1-1-90	CH COH	н	н	н	н.	н	Ci
1-1-91	CI COH	н	н	н	н	OCF3	н.
· 1-1-92	CI COH	н	Н	н	н .	CN	н
1-1-93	CI OH	н .	н	н	н	'н	CN
1-1-94	CICOH	н	н	н	н	H	СООН
1-1-95	CI COH	н	Н	н	н	OH	н
1-1-96	CICOH	н	н	н	н	н	ОН
1-1-97	В	н	н	н	н	NO2	н.
1-1-98	в СОН	н	н	н .	н	Me	н
1-1-99	вт СОН	н	н	н	н	CI	н
1-1-100	В	н	н	н	н	F	н
1-1-101	Br COH	н	н	н	н	CF3	н
1-1-102	Br OH	н	н	н	н	соон	н
1-1-103	Br CH	н	н	н,	Ci	CI	н
1-1-104	вт Син	Н	Н	н	н	н	Мә
[0082]						

【表8】

						表1-10	つつづき7
1-1-105	Br	н	Н	н	н	MeO	н
1-1-106	Вг	Ĥ	н	Н	н	н	NO2
1-1-107	ві СС	н	н .	н	н	н	MeO
1-1-108	вг ОН	Ħ	, н	Н	н	н	F
1-1-109	B _F OH.	н	н	н	н	н	Cl
1-1-110	Вг	н .	н	H	н	OCF3	н
1-1-111	Вг	Н	н	н	н	CN	Н
1-1-112	Br COH	н	н	Н	H	н	GN ,
1-1-113	вг	, H	н	Н	н	н	соон
1-1-114	ВгОН	н	н	н	н	ОН	Н
1-1-115	Br OH	н	н .	н	н	H .	ÓН
1-1-116	8	н	н	н	Н	NO2	н
1-1-117	8	н	Н				н
1-1-118	2 2	H	н	н	н	CI	н
1-1-119	8	н	н	Н	H .	F	н

[0083]

【表9】

						表1-10	りつづき8
1-1-120	B	н	н	н	н	CF3	Н
1-1-121	2.	н	н	н	н	СООН	н
1-1-122	8.	н	н	н	CI	CI	H.
1-1-123	8	н	н	н	н	н	Me
1-1-124	8	н	н	н	. н	MeO	н
1-1-125	8	н	н	н	н	н	NO2
1-1-126	B.	Н	н	н	н	н	MeO
1-1-127	8	н	н	н	Н	н	F
1-1-128	8	н	н	н	н	н	Cł
1-1-129	A.	. н	н	н	н	OCF3	н
1-1-130	A.	н	н	н	н	CN	н
1-1-131	A.	н	н	н	н	н	CN
1-1-132	8	н .	н	н	н.	н	СООН
1-1-132 1-1-133 1-1-134	8	н	н	н	н	он	н
1-1-134	Q.	н	н	Н	н	н	ОН
[(0084]						

【表10】

						表1-1の	つづき9
1-1-135	CT OH	н	н	Н	. H	NO2	н
1-1-136	ССОН	H.	н	н	н	Me	н
1-1-137	CH.	н	н	н	н	CI	н
1-1-138	CH OH	, н	н .	н	н	F	н
1-1-139	CI CI CIH	н	н	н	H .	CF3	н
1-1-140	а ОН	н	н	н		соон	н
, 1-1-141	CI COH	н	н	н	CI	CI	н
1-1-142	OH.	н	Н	н	н	H	Me
1-1-143	он С	н	н	н	н	MeO	• н
· 1-1-144	a OH	н	н	н	н	н	NO2
	а ОН	н	н	н	н	Н	MeO .
1-1-146	C C C C C C C C C C C C C C C C C C C	н	н	н .	н .	н	, F
1-1-147	Ci OH	н	Н	н	н	н	CI
1-1-148		н	Н	н	н	OCF3	н
1-1-149	GT OH	н	Н	н	н	CŃ	н

[0085]

【表11】

						表1-1の	つづき10
1-1-150	G COH	н	н	н	н	н	CN
1-1-151	CICON	н	Н	н.	н	н	СООН
1-1-152	CI CI OH	H	н	Н	н	ОН	н
1-1-153	а Он	. Н	н	н	н.	н	ОН

[0086]

【表12】

《表1-2》 X = single bond, q = 0, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-

cmpnd NO.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
1-2-1	Mon.	н	н	н .	Н	Н	Н
1-2-2	2	н	Н	н	Н	н	н
1-2-3	a.	н	н	Н	Н	н	н
1-2-4	a Ci.	н	Н	н	Н	н	н
1-2-5	Q.	н	н	н	Н	н	н
1-2-6	F ₃ CQ	н	. н	' н	н	н	н
1-2-7	La.	н	н ,	н	Н	н	Н
1-2-8	NC Q.	н	н .	н	н	н	н
1-2-9		н	н	н	н	н	н
1-2-10 ^M	18000	н	' H	н	Н	н	н
1-2-11	MeQ .	н	Н	н	H	н	н
1-2-12	a	н	н	н	н	н ,	н
. 1-2-13	0~	н	н	н	Н	н	Н
1-2-14	Q	н	' н	н	н	н	н
1-2-15	HN	Н	H .	н	н ,	н	н .
1-2-16		н	Н	н	. н	н	н
1-2-17	Q.	н	н	. н	Н	н	н

[0087]

【表13】

			•			表1-20	つづき1
1-2-18	\$.	н	н	н	Ή	н	н
1-2-19	QX.	н	Н	н	н	н	н
1-2-20	C.	Н	Н	н	н	н	н
1-2-21	Q.	н	н	н	н	н	н
1-2-22	Sc.	н	н .	н	н	н	н
1-2-23	2	н	н	н	н	н	Н
1-2-24	S	н	н	н	н	, H	н
1-2-25	L.	н	н	н	н	н	Н
1-2-26	HN.N	н	. н	Н	н	н	н
1-2-27	QX.	н	н	н	Н	н .	н
1-2-28	900	н	н	Н	н	н	н
1-2-29	Q _N	н	н	н	Н	н	н -
1-2-30	Q.	н	Н	н	н	H	н
1-2-31	ÇN.	н	н	н	Н	н	н
1-2-32	aa.	Н	н	н	н	н	н
1-2-33	9	н	н	н	н	н	н
1-2-34		H	н	н	н	н	н
1-2-35		н	.	н	н	н	н

[0088]

【表14】

						表1-20	のつづき2
1-2-36	a C	H.	н .	н	н	н	н
1-2-37	O ₂ N	н	Н	н	н	н	н
1-2-38	F30	. H	н	н	н	н	н
1-2-39	Br C.	н	н	н	н	н	н
1-2-40	Q.	н	н	н	Н	н	н
1-2-41	но	н	н	н .	н.	н	н
1-2-42	но С	Н	.	н	Н	. н	н
1-2-43	NO.	н	н .	н	н	. н	н .
1-2-44	THO	н	H	Н	н	н	н
1-2-45	aQ.	н	н	н	Н	н	н
1-2-46	~0	H	н	H	Н	н	н
1-2-47	Q.	н	н	Н	н	н	Н
1-2-48	ana	н	Н	н	н	Н	н
1~2-49	09	н.	Н	н	н	н	н
1-2-50	8	н	H	н	н	н	н
1-2-51		н	.	н	н	н	н
1-2-52	Q.	H	. н	н	н	н	н
ľ	0089]						

【表15】

						表1~20	かつづき 3
1-2-53	CI CO	Н	н	н	н	н	н
1-2-54	8	н	Н	н	. н	н	н
1-2-55		н	Н	н	н	н	н
1-2-56	Mer E.	н.	н	н .	н	н	н
1-2-57	ind	н	. Н	н	н	н	н
1-2-58	FC.	н	н	н	н	н	н
1-2-59	Q.	Н	н	н	Н	н	н
1-2-60	Ġ.	н	H	н	н	, н	н
1-2-61	MeO .	Н	н	н	Н	н	н
1-2-62	YOU.	н	н	H	H	н	н
1-2-63	O°Q.	н .	н	'н .	Н	н	н
1-2-64	F3C0	н	н	н	H	н	н
1-2-65	<u>.</u>	н	н	H2	н	н	н
1-2-66	Fac	н	н	н	. н	н	н
1-2-67	H000	н	н	н	н	н	н
1-2-68	H0000	н	н	н	н	н	н
1-2-69	но Он	H.	н	н	н	н	н
1-2-70	0.0.	н	Н	н	н	н .	н.
[0090]						

【表16】

				•	•	表1-2の	つづき4
1-2-71	Co.Q.	н	н .	. н	н	н	Н
1-2-72	Br C.	н	н	н	н	н	н
1-2-73	NC C.	Н	H ·	н	н	н	Н
1-2-74	<u> </u>	н	H	н	н	н	Н
1-2-75	O ₂ N	н	Н.	н	Н	Н	н
1-2-76	Og.	H.	н .	н	Н	н.	Н
1-2-77	2	н	н	н	н	н ,	н
1-2-78	OMe OMe	н	. н	н	н	. н	н
1-2-79	OEL	н	Н	Н	Н	н	н
1-2-80	CO.	н	н	н	н	н	н
1-2-81	· G	н	н	н	Н .	н	н
1-2-82	50.	н	. н	н	н	н .	н
1-2-83	Mood.	, н	н	н	н	н	н
1-2-84	Br V V	н	• Н	н	н	H	н
1-2-85	Br	H	Н -	н	н	н	н
1-2-86	2a	н	Ĥ	н	н	н	н
1-2-87	O ₂ N HO HO O ₂ N	н	н	н	н	Н	н
1-2-88	O ₂ N	н	н	Н	н	н	н

[0091]

【表17】

						表1-20	つづき5
1-2-89	O ₂ N	н	н	н	н	н	н
1-2-90	QQ.	Н	н	н	н	н	н
1-2-91		н	н	н	Н	н	н
1-2-92		н	Н	н	н	н	. н
1-2-93	MeQ.	н	н	н	. н	н	, H
1-2-94	M.Q.	н	н	н	н	н	Н
1-2-95	E.	н .	. н	. н	н	н	Н
1-2-96	Q.	н	н	н	н '	н	н
1-2 -9 7	E10	Н	н	н	н	н	H
1-2-98	C) OH	Н	н	н	н	н	н
1-2-99	COOH	н	Н	H	н	н	н
1-2-100	ОМе	н	н	H	н	н	н
1-2-101	6	н	Н	. н	Ĥ	н	н
1-2-102	OH OH	н	н	н	н	н	н
1-2-103	но Но	Н	н	н	н	н	н
1-2-104	Br	н	н	н	н	н	н
1-2-105	MeO HO HO MeO MeO MeO MeO MeO MeO MeO MeO MeO Me	н	н	н	н	н	н
1-2-108		н	н	н	н	н	н

[0092]

【表18】

						表1-20)つづき6
1-2-107	FQ.	н	н	н	н	н	н
1-2-108	GF ₃ CI	Н	н	н	н	н	н
1-2-109	F ₃ C	н	н	н	Н .	н	н
1-2-110	JOH OH	н	н	н	н	н	н
1-2-111 .	OMe NO ₂	Н	. Н	н	н	н	н
1-2-112	Chin	, H	н	н	н	н	. H
1-2-113	8	н	Н	н	н ,	н	н
1-2-114	8	H	Н	н	н	н	Н
1-2-115	S.	Н	н	н	Н	н	н
1-2-116	B	н	Н	н	н	н	н
1-2-117	CI	н	н	н	н	н	н
1-2-118	BrOH	н	Н	н	н	н	н
1-2-119	O ₂ N OH	н	Н	н	н	H _.	. н
1-2-120	O ₂ N	н	Н	н	н,	н	н
1-2-121	FUCH	н	Н	н	н	н	н.
1-2-122	XCC.	Н	. н	н	. н	н	н
1-2-123	MeO F	Н	Н	н	н	H.	н
1-2-124	FCCOH FCCOM ABOCCE BECCE BECC BECCE BE	н	н	н	н	н	н
	0 9 3]						

【表19】

						表1-20)つづき7
1-2-125	Br	Н	н	н	н	н	н
1-2-126	Мео	Н	· H	н	н	н	н
1-2-127	Br	Н	н	н	н,	н	н
1-2-128	O ₂ N CI	н	н	Н	н	Н	н
1-2-129	MeO OEt	Н	Н	н	н	н	н
1-2-130		Н	н	н	н	н	н
1-2-131	a C	н	н.	. Н	н	н	н
1-2-132	OEt	н	' н	Н	н	н	н
1-2-133	EIO	н	H	н	н	н	н
1-2-134	FQ.	н	н	н	н	н	н
1-2-135	CI NO2	н	н	н	H	н	Н
1-2-136	Mea	н	Н	н	н	н	н
1-2-137	F ₃ CO OH	н	Н	н	н	н	Н
1-2-138	d.	н	н .	н	н	н	н
1-2-139	мео соон	н	. н	н	н	н	н
1-2-140 _F	10~00	н	н	н	н	н	н
1-2-141	O'SO.	н	н	н	н	н	н
1-2-142	200 .	н	H	н	. н	Н	н
ſ	0094]						

【表20】

						表1-20	つづき8
1-2-143	CI CI	Н	н	н	Н	н	н
1-2-144	da.	н	н	н	н	H	н
1-2-145	Mea Co.	н	н	н	н	н	н
1-2-146	da	Н	н	Н	Н	н .	н
1-2-147		н	H.	н	н	н	н
1-2-148	CYOH	н	н .	н	н	н	н
1-2-149	Š.	н	Н	н	Н	н	н
1-2-150	COH.	н	н	Н	Н	н	Н
1-2-151	Q.	н	н	Н	н	н	Н
1-2-152	Осн	н	н	н	н	H	н
1-2-153	Q.	н	н	н	H	Ĥ	н
1-2-154	CI NH2	н	H	н	н	н	н
1-2-155	CNO ₂	н	н	н	H	н	. н
1~2-156	0 ₂ N	н	н	н	Н	н	Н
1-2-157	Q.		н		н	н	н
1-2-158	NH ₂	н	н .	н	н	н	н
1-2-159		н	н	н	н	н	н
1-2-160	CCOH.	н	н	н	н	н	н
7	00051						

[0095]

【表21】

						表1-2のつ	つづき9
1-2-161	CCOOH .	н .	н	н	н	H	н
1-2-162	CI Br OH	н	н	н	н	Н	н
1-2-163	Q	н	н	н	н	н	н
1-2-164 I	F ₂ HCO .	н	н	н	н	н	н
1-2-165	СН	н	н	н	н	' н	н
1-2-166	ОН	н	н	н	н	н	н
1-2-187	Pac OH	н	H	н	н	н ·	н
1-2-168	CI CH	н	н	н	н	Ĥ	н
1-2-169	СНОН	н	н	н	н	Н	. н
1-2-170	0~~	н	Н	н	Н	Н	н
1-2-171	Q	н	н	н	н	Н	н
1-2-172	Men	н	н	н	н	H	н
1-2-173	May	н	н	н '	н	н	н
1-2-174	B .	н	н	Н	н	н	н
1-2-175	Q	н	н	н .	н	н	н
1-2-176	₽.	Н		н	н	н	н
1-2-177		н	Н	н	н	н	н
1-2-178	Method:	н	н	н	н	н	н

[0096]

【表22】

						表1-2のつ	づき10
1-2-179	Made	н	Н	н	н	Н	н
1-2-180	3	н	Н	н	н	H	н
[(0097]						

【表23】

	(表1-		bond, q = 0, r =	0, Y ≃ -(R4)C=	C(R5)~	
cmpnd NO.	R1	R2	R3	R4	R5	R6 R7
1-3-1	Q.	н	H ,	н	н	H H H
1-3-2		н	н	н	н	H 'Ņ O
1-3-3	Q	н	н	н	н	н Ду
1-3-4	Q	H	н	н	н .	H H
. 1-3-5	2	, Н	н	н	н	H H
1-3-6	ci CC	н	н	н	. н	H H H
1-3-7	a Co	н	н	н	н	H O H
1-3-8		Н	н	н	н .	H NH ₂ H
1-3-9	a Co	н	н	н	н	н
1-3-10	ci Ci	н	н	н .	н	H
1-3-11		н	н .	н	н	H H T
1-3-12	0098]	н	н	н	н	H .H.
[0	0 9 8]				•	

【表24】

A		•				And no
1-3-13	a Co	н	н	н	н	表1-3のつづき1 H 、
1-3-14	a Co	н	н	н	н	H ,H
1-3-15	a D	н	н	Н	н	н Н
1-3-16	a II.	н	·, Н	н	н	H H N
1-3-17		н .	н	. н	н	H H
		н	н	H	н	H N S
	d ·	н	н	н	Н	н - М
1-3-20	and.	н	н	н	н	Н Н СООМ
1-3-21		н	н	н	н	н
		н	н .	. H	н	H .N N
1-3-23		н .	н	н	н	н . М
1-3-24	and.	н	н	H .	н	H NO2
1-3-25	a D	н	Н	н	н.	H N S
ľ	[6600					

【表25】

						変1−3のつづき2
1-3-26	a C	н	H	н .	н	H N S
1-3-27	a Live	н	н	н	н	H .H
1-3-28	a C	н	н	н	H	н
1-3-29	CI.	н	н	н	н .	н .Н.
1-3-30	a C	н	н	н		H ,H
1-3-31	a C	н .	н	н	н	н , М
1-3-32	a Co	н	н	, н	н	H H
1-3-33	CI CI	н	н	н	н	H , N = 0
1-3-34	11.	н	н	Н	٠Н	н ,
		н	н	н	н	н .М.
1-3-36	a C	н	н	н .	H	H NOO
1-3-37	a C.	н	н	н	н	H Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z
1-3-38	a D.	н	н	н	н	н , , , , ,

[0100]

【表26】

						表1-3のつづき3	
1-3-39	a C.	н	н	н	н	H N	_
1-3-40	a Co	н	н	н	н	H _N	_
1-3-41		н	н	н	н	H H	CI
1-3-42	a.	н	н	н	н	H H	
1-3-43	a T	н	н	н	Н	н	
1-3-44	c X	Н	н	н	н	HN COOM	0
1-3-45	CI.	н	н	н	н	H N	
1-3-46	CI CI	н	н	н	н	н	
1-3-47	a	н	н	н	н	H .N. O	•
1-3-48	CI.	н	н	н	н -	н Т	
1-3-49	all.	н	н .	н	Н	H , N O	ł
1-3-50	a C.	н	н	н	н		2
1-3-51	a Co.	н	н	н	н	H .N H	•

[0101]

【表27】

						表1-3の	つづき4
1-3-52	a C	H	н	н .	н	, N 0	н
1-3-53	ci Ci	.H	H	н	н	, N	Эн
1-3-54	ci Ci	• н	H .	н	н	H N O	н
1-3-55	a Co	н	н	н	н -	, H	н
1-3-56	a Co	н	н	н	н -	N H	н
1-3-57		н	н	н	н ·	н	N-S
1-3-58	ci Ci	н	H	н	н	H N.S O ₂	н
1-3-59	3 0.	н	н	н			H H
1-3-60	C. C.	н	н	н	н .	H H ,.N N V	H .
1-3-61	a c	н	н	н	н	н	NH2
1-3-62	°.	н	н	н	н	NH2	н
1-3-63	₩	н	н				
1-3-64	an.	н	н	н	Н	н	, H
	[0102]					•	

[表28]

						表1-	-3のつづき5
1-3-65	a Co.	н	н	н	н	н	, N N
1-3-66	Q	н	н	н	н	н	, N O
1-3-67	8	н	н	н	н	н	H O
1-3-68	2	Н	H .	н	н	н	, N O
1-3-69	Q.	н	Н	н	н	н	H , NH₂ O
1-3-70	2	н	н	н	н	H *	N OH
1-3-71	Q.	н	н	н	н	H	, N O
1-3-72	&	н	н	н	н	н	H COOMe
1-3-73	2	н.	н	н	. н	н	, N
1-3-74	2	н	н	н	н	н	.H
1-3-75	2		H .				
1-3-76	& & &	н	н	н	н	н	, N N
1-3-77	&	н	н	н .	Н	н	, N
	[0103]						

【表29】

						麥1-	-3のつづき6
1-3-78	8	н	н	н	н		HH
1-3-79	8	н	н	н	н	н	N.SO ₂
1-3-80	a	н	H	Н	н	н	H
1-3-81	Q	н	н .	H	н	н	-N 0
1-3-82	Q	н	н	н	H.	н	N
1-3-83	Q	н	н	н	Н	н	N NH₂
1-3-84	Q	Н	н	н		н	,-N OH
1-3-85	Q	Н	н	н	Н	Н	, N O
1-3-86	Q.	н	Н	н	н	н	H COOMe
1-3-87	Q	н	Н .	н	н	н	, N
1-3-88	a	н					H.
1-3-89	Q	н					H COOMe
1-3-90	Q	н	н	н	н	н	- H N
	[0104]						

【表30】

						表1-	3のつづき7
1-3-91	Q	н	н	н	,н	н	, N , N
1-3-92	Q	н	н	н	н	н	H H O
1-3-93	Q	н	н	н	н	н	N. _S ~~
1-3-94	CI COH	н	н .	н	н	н	, N N N
1-3-95	q CCOH	н	н	н	н	H	, N O
1-3-96	а ССОН	н	Н	Н	н	н	, R
1-3-97	а	н	н	н	н	н	, , , , , O
1-3-98	ОН	н	н	н	н	Н	H N N NH ₂
1-3-99	a COH	н	н	. н	н	н	HO_OH
1-3-100	a CTOH	. н	"н				H O O
1-3-101	a~~	н			н		
1-3-102	CI COH	н	н	н	н	H	, H
1-3-103	ОСТОН	н	н	н	н	н	H,
	[0105]						

5 7

【表31】

						表1-	3のつづき8
1-3-104	CI COH	н	н	н	н	н	-N COOMe
1-9-105	CI COH	н	н	н	н	. H	- H
1-3-106	CT COH	н	н	н	н	н	, N N
1-3-107	CI COH	н	н				, N H H
1-3-108	а	н	н	н	н	. • н	H NSO ₂
1-3-109	ОН	н	н	н	н	н	H
1-3-110	ОН	н	н	н	н	н	H N H
1-3-111	C C C	н	н	н	н	н	H
1-3-112	and the	н	. Н	н	н	н	H N
1-9-113	G OH	H	н	н	н	н	. N 0
1-3-114	G COH	н	н	н	н	н	H .N NH₂ O
1-3-115	G COM	н	н	н	н	н	H OH
1-3-116	G OH	н	н	. н	н	н	, N , O

[0106]

【表32】

						表1-3のつづき9
1-3-117	S OH	H.	н	н	н	Н Н СООМе
1-3-118	CT COM	н	н	н	н	н - Н
1 -3-119		Н	Н	н `	н .	H ,H
1-3-120	C COH	н	н	н	н .	Н Н 000ме
1-3-121	C COH	н	н	Н	н	H
1-3-122	, Com	н	н	н	н	H , N
1-3-123	CI COH	H	н	н .	н	H
1-3-124	а ОН	н	н	H .	н	H
1-3-125	в	. н	н	н	н	H , N
1-3-128	Br	н	н			H N N N
1-3-127	ву	н				н ,,,
1-3-128	Br C OH	н	н	н	н	H
1-3-129	В	н	н	н	н	н "М
Į	[0107]					

【表33】

1-3-130	в ОН	••					
	ы	н	н	н	н	н	H NNNH₂
1-3-131	B CC.	H	н .	н	Н	н	Н
1-3-132	Br	` н	н .	н	н	н	. N
1-3-133	Вг	н	н	н	н	н	N COOMe
1-3-134	ви ОН	н	н	н	н	н	, , o
1-3-135	ВГОН	н	н	н	н	н	. H
1-3-136	в	н	н .	н	н	н	H COOMe
1-3-137	BJ CH	н	н	н	. ,	н	, N
1-3-138	в	н	н	· н	н	H	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
1-3-139	В	н	н	н .	. н	н	, N N N
1-3-140	в ОН	H .	н	н	н	Н	.N.SO2
1-3-141	Metal.	н	н	H .	н .	н	H
1-3-142	Mark	н	н	н	Н	н	, N , N , N , N , N , N , N , N , N , N

[0108]

【表34】

-						安1-30	のつづき11
1-9-143	MeN.	н	н	Н	н	н	-N
1-3-144	Method	н	н	н	н	н	-N 0
1-3-145	Mes D.	н	. н	н	н	н	.N Q
1-3-146	More	н	н	н	н	н	.NH₂
1-3-147	Merk	н	н	н	н	н	, N OH
1-3-148	Men Q	н	н	н	н	н	. H
1-3-149	Meth	н	н	H .	н	н	. Н СООМВ
1-3-150	Mon Z	н	н	н	н	н	, N
1-3-151	McB.	н	н	н	н	н	
1-3-152	Mark.	н	н	н	н	. н	СООМе
· 1-3-153	B.	н	н	н	н	н	, N N
1-3-154	B.M.		н				
1-3-155	Med 2	н	н	н	н	Н	H H N
	[0109]						

【表35】

						表1-30	つづき12
1-3-156	Market.	н	. н	н	н	н	H N.S O ₂
1-3-157	8	н	н	н	н	н	H N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
1-3-158	8	н	н	н	н	н.	H N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
1-3-159	B.	н	н	н,	н	н	, N
1-3-160	B.	н	н	н	H	н	N
1-3-161	8	н	н	н	н	н	, N
1-3-162	8	н	н	н	н	н.	, NH ₂ NH ₂
1-3-163	8	н	н	н	н	н	, N OH
1-3-164	8	н	н	н	н	н.	, N , To
1-3-165	8	н	н	н	н	н	Н сооме
1-3-168	8	н	н	н	, Н	н	
1-3-167	8	н	н	н	. н	н	, N
1-3-168	8. 8.	н	н	н	н	н	H COOMs

[0110]

【表36】

						表1-3のつづき1	13
1-3-169	2	H .	н	н	н	н "Н	~ _N ~
1-3-170	8	н	н	н	н	н , н	~h
1-3-171	8.	н	[′] н	н	н	н . ^М ү	H _N_/
1-3-172	A.	н	н .	н	н	н , ^{, N} . _S , О	~
1-3-173	C)	н	H .	н	н	, A H A H	н.
1-3-174	a Co	н	Н	н	H	, N H O	н
1-3-175	c C	н .	H .	н	н	H OOH	H .
1-3-176		н	н	н	н	.N COOMe	н
1-3-177	all.	н	н	н	н	H COOMe	H
1-3-178	a	н	н	н	н	, N N	н
1-3-179						, N N	
1-3-180		н	H .	н	н	r z	н
1-3-181		н	н	н	н	.H.	н

[0111]

【表37】

						表1-3のつう	き14
1-3-182	a TQ.	H	H	н	н	H H O	н
1-3-183	a D	н	н	н	н	H N S O ₂	н
1-3-184	Q.	н	н	H	н	H O H	н
1-3-185	Q	н	H	н	н .	H H N	н
1-3-186	&	н	н	н	н	, N 0	Н
1-3-187	Q	H	н	Н	н	H HO	н
1-3-188	Q.	н	H	н	н	, H	н
1-3-189	8.	H .	н	, н	н.	H NH ₂	н
1-3-190	8	н.	, н	Н	н	, N OH	н
1-3-191	Q.	н.	н	н		H A	
1-3-192	Q.	н	н	Н	н	H COOMe	н
1-3-193	£ £	н	н	н	н	H Z C C C C C C C C C C C C C C C C C C	н
1-3-194	Q.	н	н	н	н	. H	н

[0112]

【表38】

						表1-3のつづき	15
1-3-195	2	н	н -	н	н	H COOMs	н
1-3-196	£.	н	н	н	. н	, N N	н
1-3-197	2	н	н	. н .	н	· N N	н
1-3-198	Q.	н	H	н ,	н	H H H	н
1-3-199	Q	н	н .	Н -	н	H -N.S O ₂	Н
1-8-200	Q	н	н	н	н	HANNE	н
1-3-201	Q	н	Н	• н	Н	H H	н
1-3-202	Q	н	н	. н	н	, N	н
1-3-203	Q	н	н	н	н	H N O	н
1-3-204	Q	н	н	н	н	N O	н
						NH₂	
						H OH	
1-3-207	Q	н	н	н	H .	H O O	н

[0113]

【表39】

						表1~3のつづ	* 16
1-3-208	Q	н	н	н	H	N COOMB	
1-3-209	Q	н	н	н	н	. H	н
1-3-210		Н	н	н	н	, ., H	н
1-3-211	Q	Н	н	н	н	H COOMe	н
1-3-212	0	н	н .	н	Н	H N N	н
1-3-213	C	Н	н	н	Н	, N N	н
1-3-214	Q	н	. H ,	Н	H	H H	н
1-3-215	Q	Н	н	н	н	N. S. O2	н
1-3-216	а	н	н	н	Н	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	н
1-3-217	сі СОН	н	н	н	н	H H	н
						, N O	
1-3-219	a COH		н	Н			
1-3-220	a CC	н	н	Н	н	.Ny	H .
1	[0114]						

【表40】.

						表1-3のっつ	き17
1-3-221	CI CI OH	н	н	н	Н	H N NH ₂	
1-3-222	CI COH	н .	н	н	н	, N OH	н
1-3-223	CF COH	н	. н	н	н	, N , O	н
1-3-224	СПСОН	н	н	н	н	-N COOMe	н .
1-3-225	G COH	н	н	н	н	, in the second	н
1-3-226	a CCOH	н	н	н	н	H .	н
1-3-227	CI OH	н .	, н	н	н	H COOMe	·н
1-3-228	CI COH	н	н .	H	Н	, N N	н
1-3-229	СПСОН	н _.	н	н	н	-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N	н
1-3-230	CI COH	H	н	н.	н	. N H H	н
1-3-231	CTOH.	Н	н .	н	H .	H N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	н
1-3-232	, Com						
1-3-233	a Com	н	н	н	н	-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N	н

[0115]

【表41】

						表1-3のつづき	<u></u> ≸18
1-3-234	G CON	н	н	H .	н	N O	
1-3-235	a Com	H	н	н	н	H N O	н
1-3-236	g Con	н	н	Н	н	. N 0	н
1-3-237	C OH	H	н	Н	н	H NH ₂	н
1-3-238	G COH	н	н .	н	н	-N OH	н
1-3-239	S ON	н	н	н	н	, N O	н
1-3-240	СТОН	н	н	н	н	H COOMe	н
1-8-241	CI OH	н	н	' н	н	·H	н
· 1-3-242	G OH	н	н	н	н	H O	н
1-3-243	CT CH	н .	н	н	н.	H, COOMe	н
1-3-244	C COH	н	н	н	н	, N N	н
1-3-245	а Стон	H	н	н	н	-N	н
1-3-248		н	н	н	н	H H	н
[(0116]						

【表42】

				•		表1-3のつづき	19
1-3-247	а Сан	Н	н	н	н	H .N. _S O ₂	н
1-9-248	Вг	н	н	н	н	H N N	н
1 -3-249	в. Сон	н	н	н	н	$N \longrightarrow N \longrightarrow$	н
1-3-250	в СОН	Н	H	н	Ή	, N 0	н
1-3-251	в	· н	н	H	н	, N	н
1-3-252	Br C.	н	H _i	H	н	N	н
1-3-253	в СОН	H	. Н	Н	н	NWNH2	н
1-3-254	Ви	н	н	н	н	, N OH	н
1-9-255	8r COH	н	н	н	н	, N	н
	вг СОН		. н	н		COOMe	
1-3-257	ву	н	Н	н	н	H O	н
1-3-258	Br COH	н	н .	н	н	N	н
1-3-259	в СС.	Н	н	н	н	H COOMe	н.
	[0117]						

【表43】

						要1-3のつづ	き20
1-3-260	В	н	н	н	н	"H	•
1-3-261	в Он	н	н	н	Н	H N	н
1-3-262	Br OH	н	н	Н	н	H H O	н
1-3-263	в	н	н	н	н	H N _S O ₂	н
1-3-264	B.	н	н	н	н	HZ H	н
1-3-266	Meth	н	н	н	н	, N N N	Н
1-3-267	Med 2.	н	н	Н	н	, N	н
1-3-268	Men D	н	н .	н	н	- H	н
1-3-269	M cPL	н	н	н	н	H O	н
1-3-270	Mark	H	н	н	н	, NH ₂	н
1-3-271	Mark .					H OH	
1-3-272	Mark	`н	н	н	н	, N O	н
1-3-273	MeN 2	н	н	н	н	, N COOMe	н
[0	118]						

【表44】

						表1-3のつづき	21
1-3-274	M of L.	н	н	H .	н	H C	н
1-3-275	Mark	Н	н	н	н	, H	н
1-3-276	Moth	· н	н	Н .	н	H COOMe	н
1-3-277	Maria .	н	н	н.	н	, n N	н
1-3-278	Men	н	н	н	н	H	н
1-3-279	Mark	Ĥ	_ H	н	н	H H	н
1-3-280	Mark .	Н	н	н	H		н
1-3-281	&	н	Н	н	н	H N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	н
1-3-282	8	н	н	н `	н .	N H H	н
1-3-283	8.	H	н	н		, N	
1-3-284	8	н	н ·	н	н	- H	н
1-3-285	8	н	н	Н	н	H N O N H N N N N N N N N N N N N N N N	н
1-3-286	8	н	н	Н	н	H NH2 NH2	н
_							

[0119]

【表45】

						表1~3のつづ	₹22
1-3-287	A.	H	н	н	H	HO OH	н
1-3-288	8	Н.	н	H .	н	, N	н
1-3-289	8	н	н	H	н	H .:COOMe	н
1-3-290	8	н	н	н	. н	, N	н
1-3-291	8	н	н	н	н	.H	н
1-3-292	8	H	н	н	н	. N СООМа	н
1-3-293	8	Н	н	н	н	, N N	н
1-3-294	8.	н	H	н	H	H N	н
1-3-295	8	н	н	н	н	H H	н
1-3-296	8.	н	н	н	н	.N.SO2	н
					•	•	

[0120]

【表46】

	【表1−4	X = single	band, q = 0, r =	0. Y = -(R4)C=	C(R5)-		
empnd NO.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
1-4-1	G CH	H	. н	Н	Н	н	OMe
1-4-2	а ССС	н	н	н	н .	н	OMe
1-4-3	В	н	н	н	H _.	н	ÓMe
1-4-4	O ₂ N CH	. н	н	н	н	н	OMe
1-4-5	&	н	H	н	н	н	ОМе
1-4-6	Mark	н	н	н	н	н	OMe
1-4-7	8	н	н	н	н	н	OMe
1-4-8	Q	н	н	Н	н	н	OMe
1-4-9	c C	н	Ĥ	н	н	н	OMe
1-4-10	CI COH	H	н	н	н	н	l _N ~a
1-4-11	вг СОН	н	н	н	н	н	-L _N ~a
1-4-12	O ₂ N OH	н	н	н	н	` н	N H
1-4-13	но	н	н	н	н	н	N A
1-4-14	8	н	н	н	н	н	. L _N ~~
1-4-15	B	н	н .	н	н	н	, L _N ~~
1-4-16	8	н	Н	н	н	н	A _N ~~

[0121]

【表47】

						表1-4のつづき1
1-4-17	Q	н	н	н	н	н Д
1-4-18	а Сон	н	H	н	н	H N
1-4-19	a CoH	н	н	н	н	H LN
1-4-20	а Сон	н	н .	н	н	H Ina
1-4-21	OH OH	н	н	н	н	H N
1-4-22	a Common of the	н	н	н	н	H N N
1-4-23	a Co	н	н	н	н	H N
1-4-24	CI CI	н	. H	н	H .	H _ L _ L _ L _ L
1-4-25	a C	н	н	н	н	H N COOE
1-4-26	a C	н	. н	н	`H	H
1-4-27	a D	н	Н	н	н	H N
1-4-28	a C	н	н	н	н	H N
1-4-29	a C.	н	н	н	н	H LN
1-4-30	a D.	н	н	н	н	HNH₂ H
1-4-31	8	н .	н	н .	н .	H OEt
1-4-32	8	н	н	н.	. н	H N N
ľ	0122]					

【表48】

						表	1-4のつづき2
1-4-33	Q.	н	н	н	н		NH NO
1-4-34	Q	н	Н	н	н	н .	N COOE
1-4-35	Q	н	Н	н	н	н	O COOMs
1-4-36	2	H	Н	н.	Н	н	N H
1-4-37	2	н	н	н	н	н	N O
1-4-38	Q	н	Н	н	н	н	OEt
1-4-39	Q	н	н	н	н	н	, H N
1-4-40	Q	н	н	н	н	н	N N N
1-4-41	Q	н	. н	н	н	.н	N COOEt
1-4-42	0	н	н	н	н	н	O COOMe
1-4-43	Q	н	н	н	н .		N H
1-4-44	Q	н	. н	н	н	н	N N
1-4-45	Q COH	н	н	н	. н	н	OEt
1-4-46	CI COH	н	н .	н	н	н	N N
1-4-47	СН	н	н	н	н	н	N H H
1-4-48	CICH	∙н	н	н	н	н	O ZH HZ COOE

[0123]

【表49】

							麦1~4のつづき3
1-4-49	CI COH	н	н	н	Н	н	СООМе
1-4-50	CI COH	н	н	н	. н	, H	N N
1-4-51	a CCOH	н	н	н	Н	н	N C
1-4-52	G CH	н	н	н	н		OEt
1-4-53		н	н .	н	н	н	N N
1-4-54	G OH	н	н	н	н	н	Physical Republication in the second
1-4-55	а Стон	н	н	н	н	н	O N COOEt
1-4-56	G OH	н	н .	н	н	н	. LN COOMS
1-4-57	å, å	н	н	н	н	н	N N
1-4-58	CON	н	н	н	н	н	
1-4-59	в СС	н	н	н	н	н	OEt
1-4-60	Вг	н	н	. н	н	н	, P _N ~, N
1-4-61	в СС	н	н	н	н	н	
1-4-62	Br COH	,H	н	н	н	н	N COOE
1-4-63	Br	н	Н	н .	н	н	O COOMe
1-4-64	T) OH	н	н	н	н	н	9

[0124]

【表50】

						- 表1	-4のつづき4
1-4-65	вг СП	н	н	н	н		N N
1-4-66	Net D	н	н	н	н		OEI
1-4-67	Male .	H	н	н	н	н	N N
1-4-68	u.B.	Н	н	н	н	н	THE PERSON NAMED IN COLUMN 1
1-4-69	Med 2	н	н	н	н		O N COOEt
1-4-70	.	н	н	н	H	н	O COOMe
1-4-71	.B.	н	н	н	Н	H	N O
1-4-72	Hell.	н	н	н	н	н	N N
1-4-73	2	н	н .	н	н		OEt
1-4-74	8	н	. н	н	н	н	H N N
1-4-75	8	Н	н ,	н	н	н	PN H
1-4-76	8	н	H .	н	· н		N COOEt
1-4-77	8	н ,	н	н	H.	н Д	COOMe
1-4-78	Q.	н	н .	н.	н	н	H N N
1-4-79	8	н	н	н	н	н	H
[0	125]						•

【表51】

表1-6》X = single bond, q = 0, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-										
empnd NO.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7			
1-5-1	о Сон	н	н	н	н	COOEt	Н			
1-5-2	CI COH	н	н	H	н	COOE	н			
1-5-3	8	Н	Н	H	н	COOE	н			
1-5-4	Q	Н	н	н	Н	COOEt	, н			
1-5-5	а Сан	н	н	H	н	COOCH(Me)2	н			
1-5-6	a COH	н	н	н	н	COOCH(Me)2	н			
1-5-7	8	н	н	н	н	COOCH(Me)2	н			
1-5-8	an-	н	н	, н	н	COOCH(Me)2	Н			
1-5-9	8	н.	н	н	н	СООМе	н			
1-5-10	Q	н	Н	н	н	COOMe	н			
1-5-11	a Coll	н	Н	н́	н	COOMe	н			
1-5-12	O ₂ N COH	н	н	н	н	СООМе	н			
1-5-13	. B	н	H .	н	н	COOMe	н			
1-5-14	, Som	н	Me	н	н	, COOMe	н			
1-5-15	8.	н	Me	н	н	СООМе	н			
1-5-16	Q	Н	Me	н	н	COOMe	н			
1-5-17	а Стон	н	Me	н	СООМе	н	н			
1-5-18		н	Me	н	COOMe	н	н			

[0126]

【表52】

		•				表1-5のつ	づき1
1 -5 -19	Q	Н	Me	Н	COOMe	н	н
1-5-20	Q	н	н .	н	н	соон	н
1-5-21	Mel Q.	н	н	. Н	н	СООН	н
1-5-22	Вг СС.	н	н	Н.	н	СООН	н
1-5-23	0	н	Н	н	н	N N	н
1-5-24	8	• н	н	н	н	N H	н
1-5-25	8	н	Н.	н		PN~NO	н
1-5-26	2	н	Н	н	н	СООМ	н
1-5-27 ·	Q.	н	н .	н	н -	N C	н
1-5-28	8.	н	Н	н	н	N. O	н
1-5-29	Q.	н	H.	н	,Н		н
1-5-30	2	н	. н	Н	н	N N	н
1-5-31	8	н	н	Н	н	N N	н
1-5-32	2	н	н	н	н	Ä	н
1-5-33	8	н	н	н	н	NH H	н
1-5-34	Q.	н	н	н	н .		н
1-5-35	Q.	н	н	н	н	N OH	н
1-5-36	8	н	Н	н	н .	н 0 0	н
1-5-37	8888888	Н	н	H	н	H NH2	н

[0127]

【表53】

						表1-56	のつづき2
1-5-38	Q	Н	н	н	н	Ph~	н
1-5-39	Q	н	н	H	н	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	н
1-5-40	Q	н	н	н	н	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Ĥ
1-5-41	Q	Н	н	Н	н	N H O	н
1-5-42	Q	н	н	Н	H	N COOEt	Н
1-5-43	0.	Η.	н	Н	н	, H OH	н
1-5-44	Q	н	н	н	н	N COOMe	н
1-5-45	Q	н	н	H	н	N Q	Н
1-5-46	Q	н	н	Н	н	N O	н
1-5-47	Q	н	н ,	H	Н		н
1-5-48	Market.	н	н	н	H	H N N	н
1-5-49	H. B.	н	н	Н	Н	, N N N	н
1-5-50	Market .	н,	н	н	н	Сооме	н .
1-5-51	u de C	н	н	н	н	H Z H Z C	н
1-5-52	Bou	н	н	н	Н	· Ph	н
						•	
1-5-54	a Can	н	H	н	н	N _N ~	н
1-5-55	CH CHOH	Н	н	н	н	H N N N	н
1-5-56	CI COH	н	н	н	н	ZI OZI ZI ZI ZI	Н

[0128]

【表54】

						表1-5のつ	づき3
1-5-57	CI COH	н	н	н	н	N N N O	н
1-5-58	CI COH	Н	н	. Н	н	N COOEt	н
1-5-59	CI COH	н	н	н		COOMe	н
1-5-60	сі С	н	н	н	н	 N H	н
1-5-61	СН	н	н	н	н	, H	н
1-5-62	а СОН	н	н	н			н
1-5-63	a.C.	н	н	н	н	N N	н
1-5-64	cı C.	н	н	н	н	N N	н
1-5-65	cr.C.	н	н .	н	н	H H	н
1-5-66	cıQ	н	н	н	н	N H O	Н
1-5-67		н	, н	н	н	O N COOEt H	н
1-5-68	g.Q	н	н	н	н	N OH	н .
1-5-69	a.C.	н	н	н	H :	NCOOMe	н
1-5-70	aQ.	н	н	н	н	I N C	н
1-5-71	cr.C.	н	н	н	н	. L _N ~	н
1-5-72	aQ.	Н	н	н	н	, L	Н
1-5-73		н	H	н	н.	N-OMe Me	н
1-5-74	Q	н	н	н	н	0	н
1-5-75	N chi	н	н	H	н	^	н

[0129]

【表55】

	·					表1-5の	つづき4
1-5-76	CI COH	н	н	н	н	O N-OMe Me	н
1-5-77	aQ.	H .	н	н	н	O N-OMe Me	н
1-5-78	Q	н	н	H	н	, P _N	н
1-5-79	Q	Н	н	н	н	- P _N	н
1-5-80	MoH.	н	н	н	н	- N	н
1-5-81	CH OH	н	Н	н	Н	- N	н
1-5-82	a.C.	н	н	н	н`	-P _N -	н
1-5-83	2	н	н	н	. н	NH	Н
1-5-84	Q	н .	н	н	н	NH	н
1-5-85	Mark .	н	Н .	н	н	, NH	н
1-5-86	a COH	н	н	.	H	NH	н
1-5-87	o C	н	н	н	н	NH .	н
1-5-88	CI.	н	н	н	н	N N	н
	a D.	н	н	н	н	O N COOEt	н
	a L		н	н	н	N N	н
	CI CI		н	н	н	N N	н
	CI CI		н	H .	н	- NH NH NH	н
1-5-93	all.	н	н	н	н	N COOMB	н
1-5-94	a C	н	н	н	н.	N O	Н

[0130]

【表56】

						· 表1-5のつつ	1 3 5
1-5-85	CI CI	н	н	н	н		H
1-5-98	all.	н	Н	н	н	O _N	н
1-5-97	a Co	н	н	н	н	N NH₂	н
1-5-98	a D	н	н	н	н	N COOH	H .
1-5-99	c C	н	н	н	Н	. HOOH	н
1-5-100	a C.	н	н	н	Ħ	· Physical P	н
1-5-101	a Co	н	н	н	н	Photo	н
1-5-102	CI CI	н	н	н .	н	AN CONTRACTOR	н
1-5-103	CI	н	н	н	H	O H	н
1-5-104	a D	Н	н	н	н	P _N \	н
1-5-105	a Ci	н	н	н	н	₽ _N	н
1-5-106	cr.	н	н	н .	н	N CF3	н
1-5-107	all.	н	н	н	н	N V	н
1-5-108	all.	н	н	н	н	N H	н
1-5-109		н	н	H	н	.Pm~oft	н
1-5-110	all.	н	н	н	Н	COOE	н
						H	
1-5-112		н	н	н		, L _N , N	
1-5-113	a C.	н	н	н	н	- PN -	н

[0131]

【表57】

					•	変1-5のつつ	づきら
1-5-114	CI	н	н	н	н	- N CN	H
1-5-115	a II.	н	н	н	н	· H O	н
1-5-116	a C.	н	н	н	н	N N	н
1-5-117	a C	н	н	н	н	, H	н
1-5-118	g C	н	н	н	н	, P _N	н
1-5-119	a II.	н	н	н	н	P _N ~N	н
1-5-120	a D	н	н	н	н .	, L _N	н
1-5-121	30.	н	н	н	. н	. I N	н
1-5-122	<u>.</u>	н	н	H	. н	, L	н
1-5-123	a D	н	Н	н	н .	PN	н
1-5-124	ci Ci	н	н	н		NH NH	н
1-5-125	a II.	н	н ,	н	н	i	н
1-5-126	a C.	H.	н	н	н	H A	н
1-5-127	CI CI	н	н	H	н	PH T	н
1-5-128	Ci Ci	н	н	н	H	~_in~~i~	н
1-5-129	and.	н	н	н	н	HZ Z	н.
1-5-130	and.	н.	н	н	н	, H N N	н
1-5-131	a Co.	н	н	н	н	- NH	н
1- 5 -132		н	н	н	н	H Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z	н

[0132]

【表58】

1-5-133	a Y	н	н	н	н	表1−5のつづき7 o - へへへへ H
	a^		••		••	N O H
1-5-134		н	н	н	н	N H
1-5-135	ci Ci.	н	Н	н	н	N H
1-5-136	a D	н	н	н	н	N H
1-5-137	CI .	н	н	н	н	N H
1-5-138	G C	н	н	н	н	Ŷ _N → H
1-5-139		н	н	н	н	I _N H
1-5-140		н	н	н .	н	H H
1-5-141	a C	н	Н	н	н	In the
1-5-142	a Co	н	н	н	н .	, H
1-5-143	a Co	н	Н	н	н	A _N K H
1-5-144	CI .	н	н	. н	H .	N H
1-5-145	a II.	н	н	н	н	N H
1-5-146		н	н	н		N H
1-5-147	ci Ci.	н	Н	н	н	N H
1-5-148	a C.	H	Н	. н	н	H H
1-5-149		н	Н	н	н	H N
1-5-150		н	Н	н .	н	L _N → H
1-5-151	a C	н	н	н		7 /

[0133]

【表59】

						表1~5のつづき8
1-5-152	CI CI	н	н	н	н	. Н М М
1-5-153	CI CI	н	н	н	н	PH H
1-5-154	a T.	н	н	н	, H	N O H
1-5-155	ci Ci	н	н	н	- Н	- H
1-5-156	CI .	н	н	н	н	L _N ~N> H
1-5-157	CI CI	Н	н	н	н	O H
1-5-158	CI CI	н	н	н	Н	NH ON H
1-5-159	CI	н	н	н .	н	H N
1-5-160	a D	н	н	н	н	Î _N O H
1-5-161	ci Ci.	н	н	н	н	N _{Ma} H
1-5-162	all.	н	н	н	н	. Ди~ н
1-5-163	CI CI	н	н	н	н	Me N O O
1-5-164	CI CI	н	н	н	Ĥ	Phi H
1-5-165	c C	Н	н	н	н	O CONHMe H
1-5-166	a Co	н	н	н	н	N^CONH ₂ H
	all.	н	н	н	н	l _N H
1-5-168			н	н	Н	CONH ₂ H
1-5-169		н	н	н	н	N CN H
1 -5 -170	a Ci	н	н	н .	н	H H

[0134]

【表60】

					 · ·		
						表1-5のつ	づき9
1-5-171	a Co.	н	н	н	н	- H	н
1-5-172	CI CI	н	н	н	н	N N	н
1-5-173	a C	н	н	н	н	N H	н
1-5-174	all.	н .	н	н	H ,	N N N O	(н
1-5-175	C. C.	н	н	Н			
1-5-176	Ci Ci	н	н	н	н	O H N	н
1-5-177	ci Ci	н	н	Н	. н	H	н
1-5-178	and.	H	н	н	н	N CN	н
1-5-179	ci Ci.	н	н	н	н	- In-a	н
1-5-180	a C	Н	н	н	н.	, L _M	н
1-5-181	CI .	Н	Н	н	н	. P _N a	н
1-5-182	a CQ.	н	н	н	н	-Py~	н
1-5-183		H	н	н	н	N O	н
1-5-184	Q.	н .	н	н	н	-^ОН	н
1-5-185	&	Н	н	н	н	H	н 1
1-5-186	8	н .	н	н	н	CN	н
1-5-187	8 8 8 8 8	н	н	н	н	OH	н
1-5-188	2	н	н	н	н	<u>.</u> L	н
1-5-189	33	н	н	н	н	.1	н

[0135]

【表61】

						表1~5のつづき	10
1-5-190	2	н	н	н	н		Н
1-5-191	CI .	н	н -	н	H	, N S N	н
1-5-192	a C	н	н	H	н	- In on	н
1-5-193	a Co	н	Н	н	н	P _y	н
1-5-194	c C	н	H.	н	н	P _N	н
1-5-195	a Co	н	н	н	н	O N-OMe Me	н
1-5-196	&	н	н	н	н	N COOE	н
1-5-197	CI COH	н	н	н	н	Оме	н
1-5-198	COH.	н	н	H	н	. L _N ~~	н
1-5-199	G C CH	н	Н	н	н	N	н
1-5-200	a Can	н	н	н	н	H H H	н
1-5-201	and the same of th	н .	н	н	н.	N COOE	н
1-5-202	а Сан	н	Н	н	н	. НСООМе	н
1-5-203	ОН	н	Н	н	н	N H	н
1-5-204	a Cont	н	' Н	н	н		н
1-5-205	вт	н	Н	н	н	OMe	н
1-5-206	BI COH	н	н	н	н	OEt	н
1-5-207	Br C OH Br C OH Br C OH Br C OH	н	н	н	н	T N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	н
1-5-208	Br COH.	н	н	н	н	H N N	н

[0136]

【表62】

						表1-5のつづ	き11
1-5-209	B COH	н	н	н	н	H N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	н
1-5-210	в ОН	н	н	н	н	N COOE	н
1-5-211	BrOH	н	н	н	н	о М Сооме	н
1-5-212	B OH	н	н .	н	.	. H	н
1- 5 -213	Вт	н	н	н	н	HX	н
1-5-214	Well 2	н	н	н	н	OMe	н
. 1 -5- 215	Man Q	н	. н	н	н	OEt	н .
1-5-216	NOTE .	н .	н	н	н	, L _N ~~	н
1-5-217	Mel	н	н	н	н	N N	н
1-5-218	West	Н	н	н	н	O N COOE	н
1-5-219	8	н	н	н	н	OEt	н
1-5-220	8	н	н	н	н	.L _N ~Q	н
1-5-221	8	н	н	н	н	N N	н
1.5-222		н	н	н	н		н
1-5-223	8	н	н	н	н	N COOE	н
1-5-224	8	н	Н	н	н	COOMe	н
1-5-225	8	-Н		н		, H	
1-5-226	8	н	н	н		, H	

[0137]

【表63】

(表1-6) X = single bond, q = 0, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-											
cmpnd NO.	R1	R2	R3	R4	R5	. R6	R7				
1-6-1	CI CI	н	Et	н	н	н	н				
1-6-2	a D	Et	Et	. н	н	н	н				
1 -6- 3	CI.	CH2C6H5	CH2C6H5	н	н	н	н				
1-6-4	a C	н	CH2C6H5	н	н	н	н				
1-6-5	G.C.	(CH2)5CH3	(CH2)5CH3	н	н	н	н				
1-6-6	a Co	н	(CH2)5CH3	н	н	н	н				
1-6-7	a Car	(CH2)3C6H5	(CH2)3C6H5	н	н	н	н				
1-6-8	ci Ci.	н	(CH2)3C6H5	· н	н	н	н				
1-6-9	a D	н	CH2COOMe	н	н	н	н				
1- 6 -10	a Co	н	(CH2)4COOEt	н	н	н	н				
1-6-11		н	(CH2)3NH2	н	н	н .	н				
1-6-12	c C	н	(CH2)2CONH2	н .	н.	н	н				
1-6-13	D.	н	(CH2)2COOH	н	н	н	н				
1-6-14	20.	н	(CH2)2CN	н	н	н	н				

[0138]

【表64】

						表1-60	つづき1
1 -6 -15	CI CI	. н	(CH2)2COOEt	н	н	н	н
1-6-16	2	н	Et	Н	н	н	н
1-6-17	8	E	Et	н	н ,	∙н	н
1-6-18	2	CH2C6H5	CH2C6H5	н	• н	н	н
1-6-19	2.	Н	CH2C6H5	н	н	н	н
1-6-20	8	(CH2)5CH3	(CH2)5CH3	н	н	н	н
1-6-21	8	н	(CH2)5CH3	н	H	Н	н
1-6-22	8	(CH2)3C8H5	(CH2)3C6H5	н	н	н	н
1-6-23	8	н	(CH2)3C6H5	н	Н	. н	н
1-6-24	R	н	CH2COOMe	н	H	н .	н
1-6-25	Q.	н	(CH2)4COOEt	H	н	н	н
1-6-26	2	н	(CH2)3NH2	н	н	, н	н
1- 6 -27	2	н	(CH2)2CONH2	н	н	. н	н
1-6-28	8	н	(CH2)2COOH	н	н	н	н
1- 6 -29	2	н	(CH2)2CN	н	н	н	н

[0139]

【表65】

						表1-60	つづき2
1-6-30	2.	н	(CH2)2COOEt	н	н	, н	н
1-6-31	Q	н	Et	н	H	н	н
1-6-32	Q	Et	Et	н	, н	Н	н
1-6-33	Q	CH2C6H5	CH2C6H5	н	н	н	н
1-6-34	0	H [']	CH2C6H5	н .	. н	н	н
1-8-35	0,	(CH2)5CH3	(СН2)5СН3	н	н	н	н
1-6-36	Q	н	(СН2)5СН3	н	н	н	н
1- 6- 37	Q	(CH2)3C6H5	(CH2)3C6H5	н	н	н	н
1-6-38	Q	н	(CH2)3C6H5	н	н	н	н
1-6-39	Q	н	CH2COOMe	н	н	н	н
1- 6-4 0	Q	н	(CH2)4COOEt	н	н	н .	Н
1- 6-4 1	Q	н	(CH2)3NH2	н	. н	н	н
1-6-42	Q	н	(CH2)2CONH2	н	н .	н	н
1-6-43	Q	н	(CH2)2COOH	н	н	н	н
1-6-44	Q	н	(CH2)2CN	н	н	н	н
[0140]						

【表66】

		·				表1~6の	つづき3
1-6-45	0	н	(CH2)2COOEt	н	н	н	н
1-6-46	a CCOH	, н	Et	H .	н	н	, н
1-6-47	CI COH	Et	Ei	н	н	н	н
1- 6-4 8	CI COH	CH2C6H5	CH2C6H5	н	н	н	н
1-6-49	OH.	н	CH2C6H5	н	н .	н	н
1-6-50	a CON	(CH2)5CH3	(CH2)5CH3	н	н.,	н	н
1-6-51	CI COH	н	(CH2)5CH3	н	н	н	н
1-6-52	a CCOH	(CH2)3C6H5	(CH2)3C6H5	н	Н	н	н
1-6-53	a COH	н	(CH2)3C6H5	н .	н	н	н
1-6-54	CI COH	н	CH2COOMe	н	н	н	н
1-6-55	CH COH	н	(CH2)4COOEt	н	н	н .	Ħ
1- 6- 56	a CCOH	н	(CH2)3NH2	. н	н	. н	н .
1-6-57	CI COH	н	(CH2)2CONH2	н	н	н	н
1- 6- 58	CH CH	н	(CH2)2COOH	н	н	н	н
1-6-59	CI COH	н	(CH2)2CN	н		• н	н
	[0141]						

【表67】

						表1-60	つづき4
1-8-60	CI COH	н	(CH2)2COOEt	н	н	н	н
1 -6-6 1	CI COH	. н	Et	н	н	'H	н
1-6-62	a Con	Et	Et	н	н	н	н
1-6-63	CI CI OH	CH2C6H5	CH2C6H5	н	н	Н	н
1-6-64	GT OH	н	CH2C6H5	н .	′ Н	н	н
1 -6-6 5	ст он	(CH2)5CH3	(CH2)5CH3	н	н	H .	н
1- 6 -66	G COH	н	(CH2)5CH3	н	н .	н	н
1-6-67	ОН	(CH2)3C6H5	(CH2)3C6H5	н	н	н	н
1-6-68	CT CT DH	н	(CH2)3C6H5	н	н	н	н
1-6-69	and the same of th	н	СН2СООМе	н	н	н	н
1-6-70	CT CON	н	(CH2)4COOEt	н	н	н	н
1-6-71		н	(CH2)3NH2	н	H	н	н
1- 6 -72	a Com	н	(CH2)2CONH2	н	н	н.	н
1-6-73		.	(СН2)2СООН	Н	н	н	н
1-6-74		н	(CH2)2CN	Н	H.	н	н
	[0142]						

105

【表68]

						数1-6点	つづき5
1-6-75	G OH	н	(CH2)2COOEt	н	н	н	н
1-6-76	В	н	Et .	н	н	Н	н
1-6-77	Br	Et	Et	н	н	н	н
1-6-78	Br COH	CH2C6H5	CH2C6H5	н	н	н	н
1-6-79	Br	н	CH2C6H5	н	H	н	н
1-6-80	Вг	(CH2)5CH3	(CH2)5CH3	н	H	н.	н
1-6-81	Br COH	н	(CH2)5CH3	н	н	н	н
1-6-82	Вг СОН	(CH2)3C6H5	(CH2)3C6H5	н	н	н .	н
1-6-83	Br	н	(CH2)3C6H5	.	н	н	н
1-6-84	Br	н	CH2COOMe	н	н _.	н	н
1-6-85	Br	н	(CH2)4COOEt	н	н	н	н
1-6-86	B. COH	Н	(CH2)3NH2	н	н	н	. н
1-6-87	Br CC.	н.	(CH2)2CONH2	н	н	н	н
1-6-88	Br COH	н	(СН2)2СООН	н	н	н	н
1-6-89	Br COH	, н	(CH2)2CN	н	н	н	н
	[0143]						

【表69】

				,		表1~6の・	つづき6
1-6-90	В	н	(CH2)2COOEt	н	н	н .	н
1-6-91	Mon Q	н	Et	н	н	н	н
1-6-92	Mor)	Et	Et	н	н	н	н
1- 6- 93	L	CH2C6H5	CH2C6H5	н	н	н	н .
1- 6 -94	Mar D	н	CH2C6H5	н ·	· H	н	н
1-6-95	MoN	(CH2)5CH3	(CH2)5CH3	н	н	н	н
1-6-96	MoN	н	(CH2)5CH3	н.	н .	н	н
1-6-97	MONEY	(CH2)3C6H5	(CH2)3C6H5	н	н	н	н
1-6-98	Man	н	(CH2)3C6H5	н	н	н ·	н
1-6-99	San S.	н	CH2COOMe	н	н	н	н
1-6-100	Merk	н	(CH2)4COOEt	н	н	н	н
1-6-101	MonS	, `н	(CH2)3NH2	н	н	н	н
1-6-102	Bu	н	(CH2)2CONH2	н	н	н .	н
1-6-103	Moth.	н	(CH2)2COOH	н	н	н	н
1-6-104	MoNS.	н	(CH2)2CN	н	н	н	н

[0144]

【表70】

						表1-60	つづきア
1-6-105	B	. н	(CH2)2COOEt	н	н	н	н
1-6-106	S.	Н	Et	Н	н	н	н
1-6-107	8.	Et .	Et	н	н	н	Н
1-6-108	8	CH2C6H5	CH2C6H5	н	н	н	н
1-6-109	8.	н	CH2C6H5	н .	н	н	н
1-6-110	8	(CH2)5CH3	(CH2)5CH3	H .	н	н	н
1-6-111	8	н	(CH2)5CH3	н	. н	н	н
1-6-112	8	(CH2)3C6H5	(CH2)3C6H5	н	н	н	н
1-6-113	8	н	(CH2)3C6H5	н	H	н	н
1-6-114	8	н	СН2СООМе	Н	н	н	н
1-6-115	8	н	(GH2)4COOEt	Н	н	н .	н
1-6-116	8	н	(CH2)3NH2	Н	н	н	н
1-8-117	8	н	(CH2)2CONH2	н	н	н	н
1-6-118	8.	н	(СН2)2СООН	н	н	н	н
	8	н	(CH2)2CN	н	н	н	н
[0145]						

[OI + O]

【表71】

						表1-6の	つづき8
1-6-120	8	н	(CH2)2COOEt	н	н .	н	н

[0146]

表 2 は、X=-CO-、q=0、r=0、かつY=-(R^4) C=C(R^5) -で表される化合物の好適な具体例である。

【表72】

表 2 X = -CO-, q = 0, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-

cmpnd NO.2—	R1-(CH2)p	R2	· R3	R4	R5	R6	R7
1	CI.	н	н	Н	н	Н	Н
2	CI CI	н	Ĥ	н	Cì	н	н
3	Q.	н	н	н	н	н	н
4	Q.	н	н	н	CI	н	н
5 .		н	н	н	н	н	н,
6	all.	н	н	н	н	H -	н
7	CL.	н	н	H _.	н	н	н
8	9	н	н	н `	н	н	н
9	MeQ	н	н	н	н	н	н
10	Q	н	н .	н	н	н	н
. 11	CI COH	н	н	н	н	н	н .
12	Br	н	н	н	н	н	н
13	Br	H	н	н	н	н	н
14	Br F	н	н	н	н	н	н
15	Br COH	н	н	н.	н	н	н
16	а	н	н	н	н	н	н
17		н	н	н	н	н	н
18	New	н	н	н .	н	н	н
19	8	н	н	н	н	н	н

[0147]

【表73】

					表	2のつつ	i ð 1
20	Meo Coh	н	н	н	н	н	Н
21	O ₂ N	н	н	н	н	н	Н
22	MeO .	н	н	н	н	н	н
23	8.	н	н	Н	н	н .	Н
24	Q.	н	н	H	н	н	Н
25	O ~	н	н	н	H	н	Н
26	CI COH	н	н	, н	Н	н	Н
27	NC OH	н	н	н	н	н	н
28	F ₃ C OH	н	•н	н	н	н	н
29	G CF3 OH	н	н	H	н	н	H
30	ОН	н	н	н	н	н	Н
31	Q.	н	н	н	, н	н	н
32	FQ.	н	н	н	н	н	н
33	Br.	н	Н	н	н	н	Н
34	FaC	н	н	н	н	н	н
35	HO.	н	н	н	н	н	H
36	NC C	н	н	, H	н	Н	н
37	\$ 0	н	Н	н	н	H	Н
38	Mecoc	н	н	н	Н	Н	н
39	· C.	Н	н	н	н	н	н
40	Meo	н	н	н	н	н	Н

[0148]

【表74】

					3	そ2のつつ	づき2
41	· Q.	н	н	н	н	н	H _.
42	~00.	н	н	н	н	н	н
43	YOU.	н	н	, н	н	н	н
44	10	н	н	н	н	н	н
45	ana.	н	н	Н	н	н	н
46	O°Q.	н	н	н	н	н	Н
47	o _a	н	н	н	н	н	н
48		н	Н	н	н	н	н
49	9	н	н	н	н	н	н
50		н	н	н	н	н	н
51	Q.	н	н .	н	H	н	н
52	Ç.	н	, н	н	н	н	н
53		н	н	, н	н,	н	н
54	9	н	н	н	н	н	н
55	9	н	н	н	H .	н	н
56	8	н	. н	н	H	н	н
57	F ₃ C	н	н	н	н	н	н
58		н	н	Н	н	н	н
59		H	н	н	н	н	н
60	Q.	н .	H.	н	н	н	н
61	. Ś.	н	н	н	н	н	н

[0149]

【表75】

					表	2のつつ	づき 3
62	F ₃ C0	н	н	н	н	н	н
63	Meo F.	н	н	н	н	н	н
64	O ₂ N	н	н	H	н	н	н
65	02N	н	н	Ħ	, H	н	Н
66	F	. н	н	н	Н	н	н
67	F ₃ CS	н	н	н	Н	Н	н
68	ci Ci.	н	н	Н	Н	н	Н
69	F ₂ HC.	н	н	H	н	н	н
70	QF.	н	н	н	н	н	н
71	C NO2	н	Н	н	н	H .	н
72	COOH	Н	н	н	Н	н	н
73	Br	н	H	н	н	н	н
74	人	н	н	Н	н	н	Н
75	Ġ.	н	Н	н	н	н	Н
76	CI CI.	н	Н	н	н	н	Н
77	NC .	н	н	н	н	н	н
78	но	н .	н	н	н	н	H
79	Elo	н	н .	Н	н	• Н	H
80	O ₂ N	н	н	н	н	Н	н
81	cr 💎	н	н	н	н	H	н
82		н	н	н	н	Н	н

[0150]

【表76】

					3	夏 2のつ	づき4
83	Br	н	н	н	н	н	н
84	F ₃ C F	н	н	н	Н	н	н
85	HO.	н	н	н	.	н	н
86	F C	н	H	н	н	н	н
87	MeO Br	н	н	н	н	н	н
88	MeO OEt	н	н	н	н	н	н
89	Med	н	н	н	н	н	н
90	H. C.	н	н	н	н	н	н.
91	O ₂ N CI	н	н	н	н	н	н
92	Sec Q	н	н	н	н	н	н
93	D.	н	Н	н	. Н	н	н
94	"Oa	H .	н	н	н	н	Н
95	000	н	н	н	н	н	н
98	0.0.	н	н	н	н	н	н
97	HO	н	н	н	н	н	н
98	GF ₃ CI	н	Н	н	н	н	н
99	O ₂ N	н	н	н	н	н	н
100	OMe	н	н	н	н	Ĥ	н
101	EtO	н	H	н	н	н	н
102	HO	н	н	н	н.	н	н
103	Me O Me	н	н	н	н	н	н

[0151]

【表77】

	•				3	₹2のつ	づき5
104	0.00.	Н	н	н	н	н	н
105	Meo COOH	н	н	н	н	н	н
106	CI NO2	н	н	н	н	н	н
107	но С	н	, Н	Н	н	. н	н
108		н	н	н	н	н	н
109	EtO	н	н	н	н	н	н
110	ноос	н	н	. н	н	н	н
111	но	н	н	н	н	н	Н
112	HO HO	н.	н´,	н	н	н	н
113	Fic.	н	н	н	н	н	н
114	OMe NO ₂	н	н	H	Н	н	н
115	Q.	н	н	н	н	н	н
116	N eH	н	н	H	н	н	н
117	Q	н	.Н.	н	н	н	H
118	QL.	н	н	н	н	н	н
119	Nes Q	. н	. Н	н	H	н	н
120	Œ.	н	Н	H	н	н	н
121	Q.	н	н	н	н	н	н
122		Н	н	н	н	н	н
123	_	н	Н	н	н	н	н
124	МН	н .	н	н	Н	н	н

[0152]

【表78】

					3	長2のつ	づき6
125	Q.	н	н	н	н	н	н
126	S.	н	н	н	н	н	н
127	&	н	н	н	н	н	н
128	R	н	Н	н	н	н	н
129	Ç.	н	н	н	н	н	н
130	HN.	н	н	н	н	н	н
131	Math.	н	н	н	н	н	н
132	ON.	H	н	н	н	н	н
133	Men	H	н	Н	н	н	н
134	Hart Sales	н	н	н	н	н	н
135	\$	H	н	н	Н	н	H
136	£.	Н	н	Н	Н	н	н
137	Chy.	н	н	н	H .	н	н
138		н	н	Н	н	н	н
139	ig.	н	н	Н	н	н	н
140	Meq	н	н	н	н	Н	н
141	Merk	н	Н	н	н	. н	н
142	CX.	н	H	н	н	Н	Н
143	Mea	Н	н	н	н	н	н
144	Nega a	Н	н	н	н	. н	н
145	8	н	н	н	н	н	н

[0153]

【表79】

	•				2	を2のつつ	づき7
146	Br	н	н	н	н	н	н
147	-N-Q.	н	н	н	н	н	н
148		н	н	н	, н	н.	н
149	200.	н	н	н	н	н	н
150		н	н	н	н	н	н
151	da	н	н	н	н	н	н
152	Ċ.	н	н	н -	н	н	н
153	SI).	н	н	.н	н	н	н
154	0	н	н	н	н	н	н
155	Q	H	н	н	н	н	н
156	Q.	н	н	н	н	н	н
157	, COH	н	. н	н	н	н	н
158	O ₂ N OH	н	н	H _	н	Н	н
159	о Дон	н	н	Н	н	н	н
160	ОН	н	н	н	н	н	н
161	F CH	н	н	н	н	Н	н
162	ОН	н	н	н	н	н	н
163	CI NH2	Н	н	н	н	Н	н
164	COH	н	н	н	н	н	н
165	NH ₂	н	н	н	н	н	н
168	₹	н	н	н	н	н	н

[0154]

【表80】

				1		表2のつ	づき8
167	F ₃ CO OH	н	н	н	н,	н	Н
168	ОМОН	н	н	н	н	н	н
169	OH OH	н	н	н	н	н	Н
170	ОН	н	н	н	н	н	н
171	СООН	н	н	н	н	н	н
172	**	H	н	н	н	н	н
173		н	н	н	н	н	н
174	- N	н	н	н	H	н	н
175	A.	н	н	н	н	н	н
176	E.	Н	н	н	. н	н	н
177	HN.	н	н	н	н -	н	н
178	at .	н	н	н	н	н	н
179	200	н	н	н	н	Н	н
180	a Ool.	н	н	н	н	н	н
181	(g)	н	н	н	н	н	н
182 .	Å.	н	н :	н	н .	н	н
183	CL.	H	н	н	н	н	Н
184	Q.	н	н	н	н	н	н
185	12.	н	н	н	н	н	н
186	CH COH	н	н	н	CI	н	н
187	O2N COH	н	н	н	CI	н	ļН

. [0155]

【表81】

					3	を2のつっ	5 89
188	Med	н	н	н	CI	н	н
189	a C	Н	н	н	CI	н	н
190	Br	Н	н	н	CI	н	н
191	O ₂ N	н	н	н	CI	н	н
192	Meo C.	н	н	н	Cl	н	н
193	CI OH	н	н	н	CI	н	н
194	MeN.	н	н	н	CI	н	н
195	8.	н	н	н	CI	·H	Н
196	Q.	н	н	н	CI	н	н
197	Q	H	н	н	CI	H	н
198	ВГСОН	н	н	н	CI	н	н
199	8.	н	н	н	CI	н	Н
200	O~.	H	н	н	Ci	н	н
	_						
201	CI OH	н	н	Cl	н	н	н
202	C COM	H	н	н	OMe	н	н
203	G H	н	H	н	COOMe	н	н
204	OH OH	н .	Н	H	н	СІ	н
205		н	н	н	н	COOMe	н
208	GOH .	н	н	н	н	Н	Cì
207	CH OH	н	н	н	OCF3	н	н

[0156]

【表82】

					麦	2のつづき	<u>\$</u> 10
208	CITCH	н	н	COOMe	н	н	н
209	CI OH	Н	н	н	CF3	н	н
210	CI CI CH	н	н	н	Ме	н	н
211	c, C	н	н	н	F	н	н
212	CI CI CI	н	н	H	ОН	н	н
213	CI CI OH	н	н	н	NO2	н	н
214	CI CI OH	н	H	н.	F	F	н
215	CI CHOH	, н	. н	F	Ĥ	н	н
216	CH CH CH	н	н	Me	н	, н	н
217	CI CON	н	н	н	CN	H	Н
218	CI COH	н	н	CI	н	н	н
219	СПСОН	н	н	н	OMe	н	н
220	CICOH	н	н	н	COOMe	н	H
221	CICOH	н	н	н	н	Cl	н
222	CIOH	н	н	н	н	COOMe	н
223	СІСОН	н	н	н	н	H	ĆI
224	СТОН	н	н	н	OCF3	н	н.
225	CI COH	н	н	cooMe	н	н	н
226	CHOH	н	н	н	CF3	н	н
227	CI OH	н	н	н	Ma	н	н
228	CICOH	н	н	н	F	н	н

[0157]

【表83】

					表2	2のつづき	11
229	Q.	н	н	CI	Н	н	н
230	Q.	н	н	н	OMe	н	н
231	Q.	н	н	н	COOMe	н	н
232	Q.	н	н	H	н	CI	н
233	Q.	н	н	н	н	COOMe	Н
234	Q	н	Н	н	н	н.	CI
235	Q.	н	н	Н	OCF3	н	н
238	2	н	н	COOMe	н	н	н
237	Q	н	н	н.	CF3	н	н
238		н	н	н	Мө	н	н
239	R	н	н	н	F	н	H
240	Q	н	H	Cl	н	н	н
241	Q	н	н	H _	ОМе	н	н
242	0	Ĥ	н	н.	COOMe	н	н
243	Q	н	н	н	н .	Ci	н
244	Q	н	н	′ н	н	COOMe	н
245	Q	н	н	Н	Н	н	CI
248	Q	н	н	н	OCF3	н	н
247	Q	н	н	COOMs	н	н	н
248	Q	H .	н	Н	CF3	Н	н
249		н	н	н	Me	н	н

[0158]

【表84】

表20	~~	*	-c · 4	2
ラ テン (m	7	* I	Z

250	Q	н .	н	н	F	н	. н
251	· cr Ci an	н	н	н	н	н	COOMe
252	CI CI OH	н	н	н	н	F.	. н
253	CI CI OH	н	н	н	н	н	F
254	c, Ci	н	н	н	н	Me	н
255	CT CH OH	н.	н	н	н	н	Ме
256	CI CH OH	н	н	OMe	н	, н	н
257	CI CI OH	н	н	н	н	OMe	н
258	CI OH	н	н	н	н	н	OMe
259	CI CI OH	н	н	CF3	н	н	н
280	СІСІОН	H	н	н .	н	CF3	H
261	CI CH OH	н	H	н.	н	н	CF3
262	СІ	н	н	ОН	н	н	н
263	CI OH	н	н	н	н	он	н
264	C CI OH	н	н	н	н	н	ОН
265	СТОН	н	н	OCF3	н	н	н
266	. CI CI CIH	н	н	н	н	OCF3	н
267	CI CI OH	н	н	н	н	н	OCF3
268		н	н	NO2	н	н	н
269	CL CH OH	н	н	н	H	NO2	н
270	GT OH	н	н	н	н	н	NO2

[0159]

【表85】

1		•		•	麦2	のつづき	≛ 13
271	CI CI OH	н	н	CN	н	н	н
272 .	GI OH	Н	н	н	н	CN	н
273	CI CI OH	н	H	н	Ħ	н	CN
274	CI CI OH	н	н	Br	н	н	Н
275	CI CI OM	Н	н	н	Br	н	н
276	CI CI CH	н	н	н	н	Br	H
277	СІОН	H	н	н	н	н	Br
278	CI CI	н	н	СООН	н	Н	н
279	CI CF OH	н	н	н	СООН	н	н
280	CT CH	н	H	н	н	СООН	н
281	GT CH	н	н	н	н	н	СООН
282	CI CH	н	н	NHCOMe	н	н	н
283	CI CI OH	н	н	н	NHCOMe	н	н
284 ,	CI CH	н	н	н	н	NHCOM	3
285	CI CI CH	н	н	н	Н	н	NHCOMe
286	CI CI OH	Н	н	SO2NH2	н.	н	н
287	CI CI OH	н	н	н	SO2NH2	н	н
288	CI OH	н	н	н	H	SO2NH2	2 н
289	CI OH	н	н	н	н	н	SO2NH2
290	CI CI OH	н	н	Мө	Me .	н	Н
291	CI OH	н	н	Ме	"н	Me	н

[0160]

【表86】

					麦2のつづき14			
292	CI CI OH	н	н	Н	Ме	Me	Н	
293	Cr Ci OH	н	н	F	F	н	н	
294	CT CI OH	н	н	F	н	F	н	
295	Ct Ct OH	н	н	, н	F	F	н	
296	CI CI OH	н	н	CI	CI	н	н	
297	CT CH	н	н	CI ·	н	CI	н	
298	сг Стон	н	н	н	CI	CI	н .	
299	CI CI OH	н	н	Мe	F	н	н	
300	GT COH	н	н	еМ	CI	н	н	
301	CI CON	н	н	Me	. ОН	н	н	
302	CI OH	н	н	Ме	OMe	н	н	
303	CI CI OH	н	н	F	Me	н	н	
304	ст Ст	Н	н	F	CI.	н	н	
305	CI COH	н	н	F	ОН	н	Н	
306	Cr Cr OH	, н	H	F	ОМе	н	н	
307	CI CH CI CH	н	н	CI	Me	н	н	
308	CI CH	н	н	CI	F	н	Н	
309	CI OH	н	н	Cl	ОН	н	н	
310	GOH	н	н	CI	ОМа	н	Н	
311	CI OH	н	н	н	н	н	COOMe	
312	CI COH	н	н	F	н	н	н	

[0161]

【表87】

					表2のつづき15			
313	CI OH	н	н	н	н	F	н	
314	CI OH	н	н	н	н	н	F	
315	СІ	н	н	Me	н	н	н	
316	СІ	н	н	н	н	Мо	н	
317	CH COH	H	н	н	н	н	Me	
318	CI COH	н	н	OMe	н	н	н	
319	CI COH	н	н	H	н	OMe	н	
320	CI COH	н	н '	н	н	н	OMe	
321	CI COH	н	н	CF3	н	н	н	
322	а	н	н .	н.	H .	CF3	н	
323	CI COH	H	н	н	н	н	CF3	
324	CI COH	н	н	ОН	н	н	Н	
325	CI COH	н	н	н	он	н	н	
326	a CYOH	н	н	н	н	ОН	Н	
327	CI COH	н	н	н	н	н	ОН	
328	CI COH	н	н	OCF3	н	Н	Н	
329	CH OH	н	н	. н	Н	OCF3	Н	
330	CI COH	н	н	н	н	Н	OCF	
331	CI OH	н	н	NO2	н	H.	н	
332	CI COH	н	н	н	NO2	н	н	
333	C) OH	н	н	н	н	NO2	н	

[0162]

【表88】

表2のつづき16

334	а СОН	н	н	н	н	н	NO2
335	CH CH	н	н	ĊN	н	н	н
336	CI COH	н	н	· H	CN .	н	н .
337 :	CI COH	н	н	н	н	CN .	н
338	сі С	н	н	н	Н	н	CN
339	СІСОН	н	н	Br	н	н	н
340	CI OH	н	н	н	Br	н	н.
341	CI OH	н	н	н	н	Br	Н
342	CIOH	н	н	н	H	н	Br
343	CICOH	н	н	COOH	н	н	н
344	СІОН	н	н	н	COOH	н.	H
345	CI COH	н	н	н	н	COOH	н
346	CICOH	Н	н	∙н	н	н	СООН
. 347	CI COH	Н	н	ИНСОМе	н	н	Н
348	CI COH	. н	н.	н	NHCOMe	Н	Н
349	CI COH	н	Н	н	н	NHCOM	•
350	аСОН	н	н	н	н	H	NHCOMe
351	CICOH	н	н	SO2NH2	: н	Н	н
352	CI COH	н	н	Н	SO2NH2	н	Н
353	CICOH	н	н	н	н	SO2NH	2 H
354	CICOH	н	н	н	н	н	SO2NH2

[0163]

【表89】

表2	A	_	~	*	4	7	
772	w	-)	-	7	- 1	- (

355	ОН	н	н	Me	Me	н	н
356	а СТОН	н	н	Me	н	Мө	н
357	CI COH	н	н	н	Ме	Me	н
358	CI CH	н	н	F	F	н	Н
359	сі СОН	н	н	F	н	F .	н
360	CI OH	н	н	н	F	F	н
361	CI COH	н	н	Cl	CI	н	н
362	CI OH	н	н	CI	н	CI	н
363	а СТОН	н	н	, н	CI	Cl	н
384	CI COH	н	н	Мө	F	н	H,
365	CI COH	H	н	Me	CI	н	н
366	CICOH	н	н	Ме	ОН	н	н
367	CI COH	н	н	Ме	ОМе	н	н
368	CI OH	н	н	F	Мө	н	н
369	CIT. OH	н	н	F	CI	. н	н.
370	a COH	н	н	F	он	н	н
371	CI COH	н	н	F	OMo	н	н
372	CITOH	н	H	CI	Ме	н	. н
373	CI COH	н	н	CI	F	н	н
374	а СТОН	н	н	Cl	ОН	н	н
375	a COH	н	н	CI	OMe	н	н

[0164]

【表90】

表20	つつづ	去1	8
3X 4. V	,,,,	74 /	\mathbf{c}

							COOMe
376	α	Н	H	Η.	Н	Н	COOMIB
377	Q.	, H	н	F	н	н	н
378	Q .	н	н	H .	н	F	н
379	&	н	н	н .	н	н	F
380	Q .	н	н	Me	н	н	н
381	Q.	H ,	н	н .	н	Me	н
382	8.	н	н	н	н	н	Мe
383	8	н	н	ОМе	н	н	н
384	8	н	н	н	н	OMe	Н
385	8	н	. н	н.	н	н	ОМө
386	&	н	н	CF3	н	н	H
387	8	н	н	н	н	CF3	Н
388	8	н	н	H	н	н	CF3
. 389	8	н	н	ОН	н	н	Н
390	Q.	н	н	н	ОН	H	н
391	Q.	н.	н	н	н	ОН	Н
392	8	н	н	H	н	н	ОН
393	8	Н	н	OCF3	Н	н	Н
394	88	н	н	н	н	ocf3	н
395	&	Н	н	н	н	н	OCF3
398		н	н	NO2	н	н	н

[0165]

【表91】

•				表2のつづき19			
397	Q.	н	н	н	NO2	н	Н
398	€.	н	н	н	Н	NO2	н
399	Q.	н	н	н	н	н	NO2
400 ·	Q.	н	н	CN	н	н	Н
401	&	н	н	н	CN	н	H .
402	Q .	н	н	н	н	CN	н
403	8	H	н	н	н	н	CN
404	Q.	н	н	Br	н	H	н
405	2	н	н	н	Br	н	н
406	2.	н	н	Н	. н	Br	н
407	Q.	, н	н	Н	н	н	Br
408	8	н	н	СООН	H	н	Н
409	2	н	Н	н	СООН	н	н
410	Q.	н	н	н	Н	соон	H .
411		н	н	H ·	H .	н	COOH
412	8	н	Н	NHCOMe	Н	н	H
413	8.	H	н	н	NHCOMe	н	н
414	8	н	н	Н	н	NHCOM	9
415	22222	н	н	Н	Ĥ	н	NHCOMe
416	8	н	н	SO2NH2	: н	н	н
417	2	н	н	н	SO2NH2	Н	н

[0166]

【表92】

表2の1	つづき20
------	-------

418	& .	н	н	н	н	SO2NH2	н
419	2	н	н	н	H	н	SO2NH2
420	R	н	н	Me	Me	н	н
421	R	н	н	Ме	н	Me	н
422	2	н	н	н	Мө	Ме	н
423		н	н	F	F	н	н
424	8	н	н	F	н	F	н
425	Q.	н	H.	н	F	F	н
426		н	н	CI	CI	н	н
427	Q.	н	н	Cl	. н	CI	н
428	Q	Н	н	н	CI	Ci	н
429	Q	н	Н	Ма	·F	Н	н
430	Q	н .	н	Ma	CI	н	н
431	2	н	н	Мө	ОН	н	н
432	8	н	н	Me	OMe	н	н
433	&	н	H,	F	Me	н	н
434	8	н	н	F	CI	н .	н
435	2.	н	н	F	ОН	н	н
438	2222	Н	н	F	OMe	н	н
437	8	н	н	Cl	Me	н	н
438		. н	н	CI,	F	н	н

[0167]

【表93】

					表2	のつづき	21
439	Q	н	н	CI	ОН	н	н
440 .	Q.	н	н	Ci	OMe	н	н
441	Вг	н	н	CI	н	н	н
442	Вг	н	н	н	OMe	Н	н
443	Вг	н	н	н	COOMe	н	н
444	Вг	. н	н	н	н	CI	н
445	Вг	н	H	н	н	COOMe	н
446	Вг	н	н	н	н	н	CI
447	Вг	н	н	H	OCF3	н	Н
448	Вг	н	, H	COOMe	н	• н	н
449	ВГОН	н	н	н	CF3	н	н
450	Вг	н	н	н	Мө	. н	н
451	Вг	н	н	н	F	н	н
452	Вг	н	н	н.	ОН	н	' н
453	Вг	н	н	Н	NO2	н	н
454	Вг	н	н	н	F	F	н
455	В	н	н	F	н	H	н
456	Вг	н	н	Ме	н	н	н
457	Вг	н	н	н	CN	н	н
458	MeN-	н	н	CI	н	н	н
459		н	н	н	OMe	н	н

[0168]

【表94】

			•		麦2	2のつづき	き22
460	Mari 2.	н	н	н	COOMe	н	н
481	SIGN 2	н	н	н	н	CI	н
462	uen 2	н	н	н	н	COOMe	н
463	New 2.	н	Н	н	н	, H	CI
484	Hely	н	н	Н	OCF3	н	Н
465	Men	н	H	COOMe	Н	н	н
466	NaN	н	Н	н	CF3	н	Н
467	Nex	н	н	н .	Ме	н	H .
468	Nen	н	н	Н	F.	H	н
469	Nen	н	н	Н	он	Н	н
470	New	н	н	Н	NO2	Н	н
· 471	Next.	н	н	н	F	F	Н
472	Nen .	н	н	F	н	н	Н
473	Men	н	н	Me	н	н	н
474	New 2.	н	н	н	CN	н	н
475	8	H .	H	CI	. H	Н	Н
476	<u>Q</u> .	н.	н	н	ОМо	Н	Н
477	B.	Н	н	Н	COOMe	Н	Н
478	S.	н	н	н	н	CI	Н.
479	S.	н	н	н	Н	COOMe	H
480	8.	н	н	н	н	н	CI

[0169]

【表95】

表20	つづ	き	23
-----	----	---	----

481	8.	н	н	н	OCF3	н	н
482	8.	. н	н	COOMe	н	н	н
483	Q.	н	н	н	CF3	н	н
484	8	н	н	н	Ме	н	н
485	8.	н	н	н	F	н	н
486	8	н	, н	н	он	н	н
487	8	н	, H	н	NO2	н	н.
488	2:	н	н.	н	F	F	н
489	9	н	н	F	н	. н	н
490	B	н	н	Ме	н	н	н
491	<u>Q</u> .	н	н	н	CN	н	н
492	CI CI OH	н	Me	н	Н	н	н
493	CI OH	н	Ме	н	н	н	н
494	Q	н	Me	н	н	н	н .
495	Q	н	Me	н	н	н	н

[0170]

表 3 は、 $X=-SO_2-$ 、q=0、r=0、かつ $Y=-(R^4)$ $C=C(R^5)$ ーで表される化合物の好適な具体例である。

【表96】

X = -SO2-, q = 0, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-

表 3

cmpnd NO.3-	R1-(CH2)p	R2	R3	R4	R5	R8	R7
1	CI OH	Н	Н	Н	Н	Н	н
2	Q.	н	н	н	н	н	н
3	CI OH	н	н	н	н	н	н
4		н	н	н,	н	н,	н
5	CI OH	н	н	н	.Me	н	н
6	CI COH	н .	н	H	Me	н	н
7	8	H	н	н	Ме	н	н
8	CI CH	н	н	н	F	н	н
9	СІСТОН	н	н	н	F	н .	н
10	2	н	Н	н	F	н .	н
. 11	CI	н	н	н	н	H	н
12	CI.	н	н	H _.	CI	н	н
13	Q.	н	н	н	Cl	н	н
14	Q	н	н	н	н	н	н
15	G.C.	н	. Н	Н	H .	, H	Н
16	a C.	н	н	н	н	н	н
17	9	н	н	н	н	н	н
18	Mea	н	н	н	н	н	H
19	В	н	н	н	. н	н	Н

[0171]

【表97】

					表	3のつづ	き1
20	Br	н	н	н	H	н	н
21	Br F	н	н	н	н	н	н
22	Br	н	, н	н	н ,	н	н
23	CI CI	н	н	н	н	н	Н
24	Mark	н	н	н	н	н	н
25	8	н,	н	н	н	н	н
26	MeO	н	н	н	н	н	н
27	02N	н	н	н	н	. H	н
28	MeO	н	н	Н	Н	н	н
29	8	H 	Н .	н.	н	н	н
30	Q.	Н	Н	H	н	н	н
31	0	н	н	Н	Н	Н	н
32	СП	н	н	н	Н	н	н
33	NC OH	н	н	н	н	Н	н
34	FLC COM	н	Н	н	н	н	н
35	G. C. C.	н	н	н	Н	н	н
36	ОН	н	н	н	н	н	· H
37	Q.	н	н	н	'H	н	н
38	· Q	. н	н	н	н	Н	н
39	Br C.	н	н	н	н	Н	н
40	F ₃ C	н	н	н	н	н	Н

[0172]

【表98】

	•					表3のつづき H H H H H H H H H H H H H H H H H H H			
41	HO. C.	н	н	н	н	н	Н		
42	NC C	н	н	н	н	н	н		
43	ئى .	н	н	н	н	н	н		
44	Mecoc	н	н	H	Н	н	H		
45	NO.	н	н	н	н	н	н		
46	MeQ	н	н	н	Н	н	н		
47	~°Q.	н .	H _	н	н	н	H		
48	~°Q.	н	н	н	н	н	н		
49	YOU.	н	н	Н	. H	н	н		
50	LQ.	н	н	н	н	н	н		
51	ana	н	н	н	н	н	н		
52	00	н	н	Ĥ	н	н	н		
53	oa	н	н	н	Н	н	н		
54	Tho.	н	н.	Н	н	н	н		
55	9	н	н	н.	н	н	н		
56	as.	н	н	Н	н	н	н		
57	Q	H.	Н	н	н	Н	н		
58	Q.	н	н	Н	н	н	н		
59		н	н	н	н	н	н		
60	\$	н	н	н	н	н	н		
61	9	н	н	н	н	н	н		

[0173]

【表99】

					麦	表3のつづき3					
62	8	н	н	н	н	н	н				
63	F ₃ C	н	н	н	н	н	н				
64	cr F ·	н	н	н	н	н	н				
65	a	н	н	н	н	н	н				
66	<u> </u>	н	н	н	н	Н	н				
67	Fac	н	н	н	н .	н	н				
68	F ₉ CO	н	н	н	н	н	н				
69	MeO F.	н	н .	Н	н	н	н				
70	O ₂ N	н	Η.	н	н	н	н				
71	O ₂ N	н	н	н	н	н	н				
72	FQ	н	• н	н	н	н	н				
73	F ₃ CS	н	н	н	н	н	н				
74	ca CCC.	н	н	н	н	н	Н				
75	F ₂ HC	н	н	н	H F	н	н				
76	CL.	н	н	н	н	н	н				
77	NO ₂	н	н	н	н	н	н				
78	COOH	н	н	н	H	н	н				
79	BrOE	н	H .	н	н	н	н				
80	α	н	н	н	н	н	Н				
81	\$.	н	н	н	н	Н	н				
82	. CI CI	н	н	н	н	н	н				

[0174]

【表100】

					表3	のつづき	4
83	NC .	н	Н	н	н	H	н
84	HO.	н	н	н	н	н	н
85	EIO	н `	н	н	н	н	н
86	O ₂ N	н	н	н	н	н	н
87		н	Н	н.	н	н	н
88		н	н	н	н	н	н
89	B	н .	н	н	н	н	н
90	F3C F.	н	н,	н .	. H	н	н
91	HO	н	Н	н	н	н .	н
92	p.	н	н	н	н	н	н
93	MeO Br	Н	н	н	Н	н	Н
94	Med OE	н	н	н	н	н	н
95	MeO	н	н	. н	н	Н	Н
96		H	H	н	н.	Н	Н
97	O ₂ N CI	н	н	н	н	H	н
98	**************************************	, н	н	н	н	н	н
99	o d	н	н	н	н	н	н
100	70	н	н	н	н	н	Н
101	0.0	н	н	н	н	н	Н
102	0.0.	н	Н	н	н	н	Н
103	Me O	н	н	н	н	н	н

[0175]

【表101】

	·	表	表3のつづき5				
104	€ 3 Cl	н	н	н	н	н	н
105	O ₂ N	н .	н	н	н	н	н
108	OM a	н	н	н	н	н	н
107	DEI	н	н	н	н	н	Н
108	HO~0	н	н	н	н	н	Н
109	MaQ OMe	н	н	н	н	н	Н
110	0.0.	н	н	н	н	H .	н
111	M*O COOH	н	н	н	н	Н	н
112	CI NO 2	н	н	н	H	Н	н
113	но С	н	н	н	н	Н	٠н
114		н	н	н.	н	н	Н
115	Eto	н	н	н	н	н	н
116	ноос	н	н	н	н.	н	H
117	HO	н	н	Н	н	Н	н
118	NO OF	н	н	н	н	н	Н
119	, C.	н	н	, н	н	н	н
120	HO ₂	н	н	н	н	н	н
121	\$	н	н	н	н	н	н
122	Meri	н	. H	н	н	н	Н
123	Q .	Н	н	н	н	н	н
124	Q.	н	н	н	н	н	н

[0176]

【表102】

					表	き6	
125	.2	н	н	н	н	н	н
126	C.	н	н	н	н	н	н
127	Q.	н	н	н	н	н	н
128		н	н	н	н	н	H .
129	Он	н	н	н	н	н	н
130	E NH	Н	н	н	н	H .	н
131	2	н	н	н	н	н	Н
132		н	н	н	н	.	н
133	&.	Н	н	н	н	н	н
134	&	Н	Н	н	Н	н	н
135	Q.	Н	Н	Н	н	н	. H
136	HA.	н	н	н	н	н	н
137	uer	н	н	н	Н	н	н
· 138		н	н	н	н	н	н
139	Mark	н	н	н	н	н	н
140	Mel Cille	н	H	н	н	н	н
141		н	н	н	H .	н	н
142	会	Н	н	н	н	н	н
143	D Constant	н	н	н	н	н	н
144	3	н	н	н	н	н	н
145	B	н	н	н	н	н	н

[0177]

【表103】

					表3のつづき7					
148	&	н	н	н .	н	н	н			
147	MeH	н	н	н	н	н	н			
148	Q.	н	н	н	н	н	н			
149	Neo	н	н	н	Н	н	н			
150	&	н	н	н	н	н	н			
151	Me Co.	н .	н	н	н	н	н			
152	GB#	н	н	н	н	H	н			
153	-hQ.	H	н	н	н	Н	н			
154		н	н	Н	Н	Н	н			
155	**************************************	н	н	н	н	н	н			
156	CD.	H	н	н	н	н	н			
157	da	н	Н	н	н	н	. н			
158	Ġ.	н	H	н	Н	н	H			
159	QQ. .	н	н	. н	н	н	н			
160	0	н	н	н	н	н	н			
161	Q	н	н	Н	, н	н	H			
162	Q.	н	н	н	н	н	. н			
163	, COH	н	н	н	н	н	н			
164	O ⁵ N CH	н	н	н	н	н	Н			
165	а Сан	н	Н	н	н	н	н			
168	LOH.	н	н	н	н	н	н			

[0178]

【表104】

	•			•	表3のつづき8				
	~ ~ ~				委、	30000	50		
167	F COH	н	н	н	н	Н	Ħ		
168	ДОН.	н	н	н	н	н	н		
169	GI NH2	н	н	н	н	н	Н		
170	COH.	н	н	н	H,	н	н		
171	NH ₂	н	н .	н	н	н Н	н		
172	→ OH	н	н	н	н	Н	н		
173	F ₃ CO CH	н	н	н	н	н	н		
174	OMe	н	H .	н	н	н	н		
175	ОН	н	н	н	н	н	н		
176	OH	н	н	н	н	н	Н		
177	СООН	. н	H	н	н	н	Н		
178	COH	н	H	н	н	н	н		
179		н	н	н	н	, н	Н		
180	[].	н	н	н	н	н	н		
181		н	н	н	н	н	н		
182	L S	н	н	H .	н	н	Н		
183	HN.N	н	н	н	н	н	н		
184	ok	н	н	н	н	н	н		
185	200	. н	н	н	н	н	н		
186	CI DO	н	н	н	н	н	н		
187	L	н	. н	н	Н	н	н		

[0179]

【表105】

•					袭3	のつづ	* 9
188	The state of the s	н	н	н	н	н	н
189	Ci.	н	н	н	н	н	н
190	(N)	н	н	H	н	н	н
191	Q.	н	н	н	н	н	н
192	CI CH	н	н	н	CI	н	н
193	O ₂ N OH	н	н	н	. CI	н	н .
194	мео	н	н	н	Cl	н	н
195	all	Н	н	н	Cl	н	Ĥ
196	Br	н	Н	Н	Cl	н	н
197	O ₂ N	н	н	н	CI	н	н
198	MeO .	н	H	Н	CI	Н	н
199	GI CH	н	. H	Н	CI .	н	Н
200	New D.	н	н	H	CI	н	н
201	8	н	н	Н	Cl	н	Н
202	Q.	, н	н .	н	. Ci	н	н
203	Q	н	н	н	Cl	н	н
204	Br	. н	н	Н	CI	н	Н
205	8	н	н	Н	CI	н	н
206		н	Н	. н	CI	н	н
207	,	н	н	CI	Н	н	н
208	TO H	н	н	н	OMe	Н	н

[0180]

【表106】

表3のつづき10

•							
209	CI OH	н	н	н	COOMe	н	н
210	CI OH	н	н	н	н	CI	н
211	CI OH	н	н	Н	н	COOMe	н
212	CI CH	н	н	. н	н	Н	CI
213	CI OH	н	н	н	OCF3	. н	н
214	CI OH	н	н	COOMe	н	н	н
215	C1 OH	н ,	н	н	CF3	н	н
216	CI CH	н	н	H	ОН	н	н
217	CI CH CH	H	н	н	NO2	н	н
218	CI OH	н	н	н	F	F	н
219	CI CH	н	н	F	н	н	н
220	CI CI OH	н	н	Ме	н	н	н
221	CION	н	н	H	CN	н	н
222	a COH	н	н	Cl	н	н	· н
223	CH COH	н	н	н	OMe	н	н
224	CI COH	н	н	н	COOMe	н	н
225	CI COH	н	н	н	н	CI	н
226	CH OH	, н	н	н	н	GOOMe	Н
227	CI OH	н.	н	н	н	н	Ci
228	CI OH		н	н	OCF3	н	н
229	CI COH	н	н	COOM	ls H	H	н

【0181】 【表107】

					表30	のつづき	11
230	CI COH	H	н .	н	CF3	н	н
231	CICOH	H	н	Н	ОН	н	н
232	CIOH	н	н	н	NO2	н	н
233	СІСОН	н	н	н	F .	F	н
234	CI COH	н	н	F	н	Н	н
235	CI CH	н	н	Ме	н	н	н
236	CICOH	н	н	н	CN	н	н
237	· R	н	н	CI	н	н	н
238	Q	н	. н	Н	ОМе	н	н
239	Q	н	н	н	COOMe	н	Н
240	Q.	н	н	H	н	Ci	н
241	Q.	Н	н	н	н	COOMe	н
242	R	н	н	н	н	Н	CI
243	R	. н	н	н	ocF3	Н	н
244	2	н	н	COOMe	н	н	н
245	2	н	н	н	CF3	н	н
246	8	н	н	H .	он	Н	н
247	2	н	н,	н	NO2	н	н
248	Q	н.	н	н	F	F	н
. 249	8	н	н	F	н	н	Н
250		н	н	Мв	н	н	н

[0182]

【表108】

	•				表3	のつづき	12
251	2	н	н	н.	CN	н	н
252	Q	н	н	CI	н	H	H
253		н	н	Н	OMe	Н	н
254	Q	н	н	н	COOMe	н	н
255	Q	н	н	H	Н	CI	н
256	Q	Н	H	н	н	COOMe	н
257	Q	н	н	н	н	Н	Cl
258	Q	Н	н	н	OCF3	H .	н
259	0.	н	н .	COOMe	н	н	н
260	0.	н	Н	Н	CF3	н	н
261	Q	н	н	Н	Me	н	н
262	Q	н	н	н	F	н	Н
263	Q	н	н	Н	ОН	Н	н
264	Q	н	н	н	NO2	н	н
265	0	н	н	Н	F	F	н
266	Q:	н	н	F	н	Н	H
267	Q	н	н	Me	н	Н	н
268	Q	н	н	н	CN	Н	н
269	CI OH	н	н	Н	н	Н	COOMe
270	CI OH	н	н	н	н	F	Н
271 .	Cl CI	н	н	н	н	н	F

[0183]

【表109】

					表3のつづき13		
272	CI CI OH	н	н	н	н	Me	н
273	CI CH	н	н	н	н	н	Мө
274	GI OH	н	н	ОМв	н	н	н
275	CI OH	н	н	н	н	OMe	н
276	CI CI OH	н	н	н	н	н	ОМө
277	CI OH	н	н	CF3	н	н	н.
278	CI OH	н	. н	н	н	CF3	н
279	CIOH	н	н	н	н	н	CF3
280	CI CI OH	н	н	OH	н	н	н
281	CI OH	н	н	н	н	он	Н
282	CI CI OH	H	н	н	н	.	он
283	CI CH	н	н	ocf3	н	Н	H
284	CI CI OH	н	н	н	н	OCF3	н
285	CI CH	н	н	н	н	н	OCF3
286	CI OH	н	Н	NO2	н	н	н
287	CI CI OH	Н	н	н	н	NO2	н
288	CI CI OH	н	н	н	н	н	NO2
289	CI CH	н	н	CN	н	н	н
290	CI CI OH	н	н	Н	н	CN	н
291	CI OH	н	н	н	н	н	CN.
292	ÇI CH	н	н	Br	, н	н	н

[0184]

【表110】

					表30	つづき	14
293	СІОН	н	н	н	Br	н	н
294	CI CH	н	н	н	н	Br	н
295	CI CI OH	н	. н	н	н	н	Br
296	CI CI OH	н	н	СООН	н	н	н
297	CI COH	н	н	н	COOH	н	н
298	CI CH	н	н	н	н	соон	н .
299	CI OH	н	н	н	н	н	соон
300	CT COM	н	н	NHCOMe	н	н	н
301	CL OH	н	н	Н	NHCOMe	н	н
302	CI OH	н	н	н	н	NHCOMe	
303	CI CI OH	н	н	н	н	H	NHCOMe
304	CI OH	н .	н	SO2NH2	: н	н	Н
305	CI CH	н	. н	н	SO2NH2	н	н
308	CI OH	н	н	Н	н	SO2NH2	н
_307	CI ON	н	н	н	н	н	SO2NH2
308	cr CI OH	н	н	Мө	Ме	н	н
309	CT OH CT OH	н	н	Ме	н	Ме	' н
310	CI CI OH	н	н	H	Mo	Me	н
311	CI OH	н	н	F	F	н	H ·
312	CI CI OH	н	н	F	н	F	н
313	CI CI CIH	н	н	н	F	F	н

【0185】 【表111】

					表3のつづき15			
314	CI CHOH	н	н	CI	Ci	н	н	
315	CI OH	н	н	CI	н	CI	Н.	
316	CI OH	н	н	н	CI	CI	н	
317	CI OH	н	н	Ме	F	н	н	
318	CI OH	. н	н	Ме	Cl	н	н	
319	CI CI OH	H	н	Me	ОН	н	н	
320	cr C1 OH	н	н ·	Me	OMe	н	н	
321	CI CI OH	н	н	F.	Me	н	н	
322	CI CH	н	н	F	CI	н	н	
323	CI OH	н	н	F	он	н	Н	
324	CI CI OH	н	н	F.	OMe	н	н	
325	CI OH	н	н	CI	Me	н	н	
326	cr CI OH	н	н	CI	F	н	н	
327	CI CI OH	н	н	CI	он	н	н	
328	CI OH	н	H	Ci	OMe	н	н	
329	CT CT OH	Н	н	н	н	н	COOMe	
330	CI COH	н	н	Н	н	F	н	
331	CI COH	н	н	Н	Н	н	F	
332	CI OH	н	н	н	н	Me	н	
333	a COH	н	н,	н	н	н	Me	
334	ОН	н	н	ОМе	н	н	н	

[0186]

【表112】

表3のつづき16

335	а ССОН	н	н	н	н	OMe	н
336	а ССОН	н	н	н	н	Н	ОМе
337	ОН	н	н	CF3	н	н	н
338 .	ОН	н	н	н	н	CF3	н
339	CI OH	н	н	н	н	н	CF3
340	СІСТОН	н	н	он	Ħ	н	н
341	CIOH	н	н	н	н	ОН	н
342	CH OH	н	н	н	н	н	он
343	CICOH	н	н	ocf3	н	н	н
344	CICOH	н	н	н	н	OCF3	н
345	CI COH	H	н	н.	н	н	OCF3
346	ОН	н	H	N02	н	н	н
347	CI COH	н	н	н	н	NO2	н
348	CI COH	н	н	Н	н	н	NO2
349	CICOH	. н	н	CN	н	н	н
350	CH COH	н	н	н	н	CN	н
351	CI COH	н	н	н	н	н	CN
352	CI COH	н	н	Br	н	н	н
353	CI COH	н	н	н	Br	н	н
354	CITCH	н	. н	н	н	Br	н
355	CI OH	н	н	н	н	н	Br

[0187]

【表113】

					表3	のつづ	き17
356	CI COH	н	н	соон	н	н	н
357	CH OH	н	н	н	СООН	н	н
358	CI COH	н	н	н	н	COOH	Н
359	CICOH	н	н	н	н	н	СООН
360	CICOH	н	н	NHCOMe	н	н	н
361	CI COH	н	Н	H	NHCOMe	н	н
362	CI OH	н	Н	Н	н	NHCOMe	
363	CI COH	н	н	н	н	н	NHCOMe
364	CT OH	н	н	SO2NH2	н	н	H
365	CI OH	` н	н	н	SO2NH2	н	н
366	CH OH	н	н	н	н	SO2NH2	н
367	a COH	н	н	н	н	н	SO2NH2
368	CI COH	н	н	Ме	Me	н	н
369	CI COH	н	н	Мө	H	Мө	Н
370	d COH	н	н	н	Me	Ме	н
371	а	н	н	F	. F	н	н
372	CICH	н	н	F	н	F	Н
373	а	н	н	. н	F	F	Н
374	CI COH	н	Н	Cl	CI	н	н
375	CI COH	н	н	Cl	н	Cl	н
376	ОН	н	н	н	CI	CI	н

[0188]

【表114】

					袭3のつづき18		
377	CICOH	н	н	Me	F	н	н
378	CI COH	н	н	Мө	CI	н	н
379	CI COH	н	н	Me	ОН	н	н
380	CICOH	н	н	Мө	OMe	н	н
381	CICOH	н	н	F	Me	H	н
382	CI COH	Н	н	F	Ci	н	н
383	CI COH	, н	н	F	ОН	н	н
384	CICOH	н	н	F	ОМо	н	н
385	CI CH	н	н	CI	Me	н	н
386	CI COH	н	н	Cl	F	н	н
387	CI COH	н	н	CI	ОН	н	н
388	CICOH	н	н.	CI	ОМе	н	н
389		н	н	н	н	н	COOMe
390	R	н	н	н	н	F	Н
391	Q.	. н	н	н	н	н	F
392	2	н	н	н	н	Ме	н
393	8	н	н	. Н	н	Н	Ме
394	Q.	н	н	OMe	н	Н	Н
395	2	н	н	н	н	OMe	н
396	8	н	н	н	н	н	ОМа
397		н	н	CF3	н	н	н

[0189]

【表115】

					表30	かつづき	19
398		H	н	н	н	CF3	н
399	2	н	н	н	н	н	CF3
400	2	н	н	он	н	н	н .
401	8	H	н	н	н	ОН	н
402	2	н '	н	н	н	н	ОН
403		н	н	OCF3	н	н	н
404		н	н	н	н	OCF3	н
405	2	н	н	н	н	н `	OCF3
406	8	н	н	NO2	н	н	H
407	Q.	н	н	н	н	NO2	н
408	8	н	н	н	н	н .	NO2
409	8	н	н	CN	н	Н	н
410	2	· н ·	н	н	н	CN	н
411	Q.	н	н	н	н	н	CN
412	2	н	н	Br	н	н	н
413	\mathcal{Q}	н	н	н	Br	H .	н
414	Q.	н	н	н	, н	Br	н
415	£.	н	н	н	н	н	Br
416	8	н	Н	COOH	н	H	Н
417	8	н	н	н	COOH	н	н
418	\Diamond	н	н	н	н	COOH	н

【0190】 【表116】

表3のつづき20

419	Q.	н	H	н	н	н	COOH
420	Q.	н	н	NHCOMe	н	н	н
421	Q.	н	н	н	NHCOMe	н	н
422	8	н	н	н	н	NHCOMe	
423	8	н	н	н	н	н	NHCOMe
424	8	н	н	SO2NH2	. H	н	, н
425	Q.	н	н	н	SO2NH2	н	н
426 .	Q.	н	н	н	H	SO2NH2	H
427	Q.	н	н	H	н	н	SO2NH2
428	8	н	н	Ме	Me	н	н
429	&	н	н	Me	н	Мө	Ĥ
430	&	н	н	н	Ме	Ме	н
431		н	н	F	F	н	н .
432	&	н	н	F	н .	F	н
433	R	н	н	н	F	F	н
434	2	н	н	CI.	CI	н	н
435	8	н	н	Cl	Н	CI	н
436	8	н	н	н	CI	CI	. H
437	288888	н	н	Ma	F	н	н
438	8	н	н	Me	CI	н	н
439	2	H	н	Ma	ОН	н	н

[0191]

【表117】

					妻30	のつづき	21
440	8	н	н	Me	OMe	н	н
441	2	н	н	F	Me	н	н
442	Q.	н	н	F	.Cl	н	н
443	2	н	н	F	ОН	н	н
444	8	н	н	F	OMe	н	Н
445	8.	н	н	Cl	Me	Н	H
448	2	н	н	CI	F	н	н
447	2	н	н	Cl	OH .	н	Н
448	Q.	н	н	CI	ОМе	Н	н
449	ВГОН	н	н	Cl	Н	н	H .
450	Вг	н	н	Н	OMe	н	Н
451	Br	н	н	н	COOMe	н	Н
452	Вг	н	н	н	н	GI	H
453	В	н	н	Н	н	COOMe	Н
454	Br	н	Н	н	н	Н	Cl
455	ВГОН	н	н	н	ocf3	Н	н
456 .	Br	н	Н	COOM	э Н	Н	Н
457	Br OH	н	н	Н	CF3	H	Н
458	в	н	н	н	Me	н	н
459	Вг	н	н	н	F	Н	Н

Н

[0192]

【表118】

赛3	o	つづ	き	22
----	----------	----	---	----

461	Вг	н	н	н	NO2	н	н
462	Вг	н	н	н	·F	F	н
463	Вг	H	н	F	н	Н	н
464	ВІ	н	н	Ma	н	н	н
465	Вг	н	н	н	CN	н	н
466 , ,	MeN.	н	н	Ci	н	н	н
467	MeN.	н	н	н	OMe	н	н
468	MeN	н	н	, н	COOMe	н	н
469	Men	н	н	н	Н	Cl	н
470	MeN.	н	н	н	н	COOMe	н
471	Merky.	H	н	н	н	н.	CI
472 -	Men	н	н	н	OCF3	н	н
473	MeN.	н	н	COOMe	н.	н	н
474	MEN.	. Н	н	H	CF3	н	н
475	Mex.	H	н	н	Ме	н	н
478	M ch	н	Н	H	F	Н	н
477	Men	н	н	н	OH	н	Н
. 478	Mark.	н	н	н	N02	н	н
479	Merk	н	. н	н	F	F	н
480	Meri	н	н	F	н	н	н
481	web.	н	н	Мө	н	н	н

[0193]

【表119】

					表3のつづき23			
482	Men	н	н	н	CN	н	н	
483	Q.	н	н	CI	н	н	н	
484	2	н	н	н	OMe	· H	н	
485	2	н	н	н	COOMe	н	н	
486	8	н	н	н	н	Cl	н	
487	2	н	н	н	н	COOMe	н	
488	8	н	н	н	н	н	CI	
489	8.	Н	н	н	OCF3	н	н	
490	8	н	н	COOMe	н	, н	н	
491	8	н	н	н	CF3	н	H	
492	2	н	н	н	Ме	н	н	
493	8	н	н	н	F	н	н	
494	8	н	н	H _.	ОН	н	Н	
. 495	8	н	н	н	NO2	н	н	
496	8	н	н	н	F	F	н	
497 _.	8.	н	н	F	н	н	н	
498		н	н	Me	н	н	н	
499	8	н	н	н	CN	Н	Н	
500	CI CH	н	Me	н	H	Н	н	
501	G C OH	н	Ме	н	н	Н	н	
502		Н	Ме	н	Н	н	н	

[0194]

【表120】

裘3のつづき24

Me H H Н 503

[0195]

表4は、 $X = -CH_2$ -、q = 0、r = 0、かつ $Y = -(R^4)$ $C = C(R^5)$ - で表される化合物の好適な具体例である。

【表121】

X = -CH2-, q = 0, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-

表 4

cmpnd NO.4-	R1-(CH2)p	R2	R3	R4	R5	R6	R7
1	CI	н	н	Н	·Н	н	н
2	CI OH	н	н	н	н	н	н
3	CIOH	н	н	н	н	H.	н
4	Q.	н	н	н	н	, н	н
5	Q	H	н	н	н	н	н
6	CT CHOH	н	н	н	OCF3	н	н
7	cr Ci OH	н	Н	н	Cl	н	н
8	CT CI ON	н	н	н	Me	н	н
9	CI OH	н		н	F	н	н
10	CI OH	н .	н	Мө	н	н	н
11	CI CI OH	н	н	н	он	н	H
12	CI	н	_ Н	н	CI	н	н
13	Q	н	н	н	CI	н	н
14		н	' н	н	H	Н	н
15	a C	н	н	н	н	Н	н
16	a C.	н	н	н	н	н	. H
17	9	н	н	н	н	н.	н
. 18	MeO	н	н	н	н	н	н
19	Br	н	н	н	н	н	н

[0196]

【表122】

	•		表4のつづき1				
20 ´	Br OMe	н	н,	н	н	н	н
21	Br. F	н	н	н	н	н	н
22	Br C	н	н	н	н	H	н
23	C)	н	н	Н	н	н	н
24	Metri	н	н	н	н	н	H _.
25	Q.	н	н	н	н	н	н
26	Мео	н	Н	н	н	н	н
27	O2N .	н	н	н	. н	,Н	н
28	Meo	н	н	н	н	н .	Н
29	8	н	н	н	н	н	Н
30	Q.	н	н	н	H	н	н
31		н	н	н	н	H	н
32	Вгон	н	н	н	Н	H.	н
33	NC OH	н	н	н	н	Н	H
34	PSC COH	н	н	н	н	Н	н
35	· Cont	н	н	H	н	H	н
36	Он	н	н	Н	Н	н	н
37	Q.	н	н	Н	H	н	н
38	·Q	н	н	н.	' н	н	н
39	Br. C.	н	н	H	н	н	н
40	F ₃ C.	н	н	н	н	н	Н

[0197]

【表123】

					妻	そ4のつつ	づき2
41	но С	н	н	н	н	н	Н
42	NC.	н	н	н	н	н	н
43	, S	н	н	н	н	н	н
44	Mecoc	н	н	н	н	н	H Î
45	-HQ	н	н	Н	н	н	н
46	MeO	н	н	H	н	Н	н
47	~°C.	н	н	н	н	н	н
48	~°Q.	н	н	н	н	. н	н
49	Y°C.	н	н	н	н	н	н
50	LQ.	н	H	н	н	н	н
51	ana	н	н	Н	. н	Н	н
52	O°Q.	н	н	н	н	н	н
53	aa.	н	н	н	н	н	н
54	This.	Н	н	н	н	Н	н
55	9.	Н	н	н	н	Н	н
56	09	Н	Н	H	Н	Н	н
57	Q.	н	н	н	н	Н	н
58	Ç.	н	н	н	н	н	н
59		н	Ħ	н	н	н	н
60	9	н	н	н	н	н	Н
81		н	. н	н	н	н	н

[0198]

【表124】

					83		
62	<u>م</u>	н	н	н	н	н	н
63	F ₃ C	н	н	н	н	H	Н
64	CI F	н	н	н	н	н	н
65	GI CI	н	н	н	н	н	н
66	Q.	н	н	н	н	н	Н
67	F ₁ C····································	н	н	н	н	н	н
68	F ₃ CO	н	н	н	н	н	Ĥ
69	MeO F.	н	н	н	н	н	н
70	O ₂ N	н	н	н	н	н	Н
71	021	Н	н	н	н	н	н
72	FQ.	н	н	н	н	H	н
73	F ₃ CS	н	н	н	н	н	н
74	a CC	н	н	н	н	н	Н
75	F ₂ HC	н	н	н	н	н	н
76	Q ^F .	н	н	н	н	, н	н
77	CNO ₂	н	н	н	н	н	Н
78	COOH	н	н	н	н	н	н
79	Br OEI	H	н	н	н	H	н
80	d.	н	н	н	н	н	н
81	Ç.	н	н	н	н	н	н
82	a CI	н	н	н	н	Н	Н

[0199]

【表125】

					袤	表4のつづき4				
83	NC	н	н,	н	н	н	н			
84	но	н	н	н	н	н	н			
85	EtO	н	H	н	н	н	н			
86	O ₂ N	н	н	н	н	н	н			
87	CI CI	н	н	н	н	н	Н			
88		н	н	н	н	н	н			
89 .	Br	н	H	н	н	н	н			
90	F3C F	н	н	н	н	н	н			
91	HO	н	н	н	н	н	н			
92	F	н	н	н	н	н	н			
93	MeO Br	н	н	н	н.	н	. н			
94	MeO	н	н	н	н	H .	H			
95 .	Mea.	н	н	н	н	Н.	н			
96	.	н	н	н	н	н	Н			
97	O ₂ N CI	н	н ·	н	н	Н	Н			
98	Wind Co.	н	н	· н	н	н	Н			
99	a.	н	н	, H	Н	н	н			
100	20	н	н	н	н	н	н			
101		н .	н	н	н	н	Н			
102	0.0.	н	н	н	н	н	н			
103	HO	н .	н	н	н	н	н			

[0200]

【表126】

200	Á
	Э
1	

_					表	4のつづ	₹5
104	CF3 CI	н	н	н	Н	Н	н
105	O ₂ N	н	н	н	н	н	Н
108	OMe OMe	н	н	н	н	н	н
107	E10 OE1	н	н	н	н	н	н
108	HO~OC	н	н	н	н	н	н
109	Me O OMa	н	н	н	н	н	н
110	0.0.	н	н	Н	н	Н	н
111	Med Cooh	н	н	н	н	н	н.
112	CI NO2	н	н	н	. н	н	н
113	но ОН	1 н	н	н	н	н	н
114	u.a.	н	н	н	н	н	н
115	E10	н	н	н	н	Н	. н
116	ноос	Н	н	н	н	н	н
117	HO COMe	н -	н	Н	н	н	н
118	HO HO	н	н	н	н	н	н
119		н	н	н	н	Н	н
120	OMe HO2	н	н	н	н	н	н
121	£.	н	н	н	н	н	н
122	He H	H	н	н	н	н	н
123	Ĉ.	н	н	н	н	н	н
124	Q.	н	н	н	. н	н	H

[0201]

【表127】

特2002-113220

					表4のつづき6				
125		,H	H .	н	н	Н	H		
126		н	н	н	н	н .	н		
127	Q.	н	н	Н	н	н	H		
128	Ç	Ĥ	н	н	н	н	н		
129	₩.	н	н	н	н	н	н		
130	NH.	н	н	н	н	н	н		
131	Q.	н	н	Н	н	н	н		
132	B	н	н	н	н	н	н		
133	& T	н	н	н	н	н	н		
134	\$. н	н	н	н	н	н		
135		н	Н	. н	H	н	н		
136	HN	н	Н	Н	н	н.	н		
137	M est	н	н	Н	н	н	н		
138	Q.	н	н	н	, H	н	н		
139	Man	н	н	н	н	Ħ	н		
140		н	н	н	н	Н	н		
141	Land Control of the C	н	н	н	н	Н	н		
142		н	н	н	н	н	н		
143	Qn.	н	н	н	н	н	н		
144	Diago as	н	н	н	н	н	н		
145	ÅB.	н	н	н	н	н	н		

[0202]

【表128】

					袭	4のつづ	きて
148		н	Н	Н	н	н	н
147	Men	н	н	н	н	н	Н
148	Q.	н	н	н	н	н	н
149	MeQ.	н	н	н	н	н	н
150	D	н	н	Н	н	н	Н
151	Mea Comment	н	н ,	н	Н.	н	Н
152	Br.	н	н	н	н	н	Н
153	ÀQ.	н	н	н	н	н	н
154		н	н	н	н	н	н
155	200	н	н	н	н.	н	н
156	M.	н .	н	н	н	н	H
157	da	н	н .	н	н	н .	н
158	Ö.	н	н	н	н	н	н
159	D.	н	н	н	н	. н	н
160		н	н	н	н	Н.	н
161	Q	• н	н	Н	н	н	н
162		н	н	н .	Н	н	н
163	I COH	н	н	н	н	н	. н
164	O ₂ N OH	н	н	н	н	н	н
165	ОН	н	н	н	Н	н	н
166	ОН	н	н	н	н	н	Н

[0203]

【表129】

					秀	4のつづ	i ∌ 8
167	БССОН.	н	н	н	н	н	н
168	JOH.	н	н	н	н	н	Н
169	CI NH2	н	н	н	н	н	н
170	CC.	н	н	н	н	н	н
171	NH ₂	н.	н .	н	н	н	н
172	→ CoH	н	н	H	н	н	н
173	F ₃ CO OH	H	н	н .	н	. н	H÷
174	ОМОН	н	H	н	н	н	н
175	он	н	н	н	н	н	н
176	OE:	н	н	. н	н	н	н
177	СООЙ	Ĥ	н	н	н	н	н
178	L _{OH}	н	н	н	н	н	н
179		н	н	н	н	н	н
180	[].	н	н	н	н	н	н
181	The state of the s	н	н ·	н	н	н	н
182	Ty.	н	н	н	н	H	н
183	HN.N	н	н	н	н	н	н
184	o the	н	н	н	н	н	Н
185	90	н	н	н	н	н	н
188	CI-CO-CO-	н	н	н	н	н	н
187	(s).	н	н	н	н	н	н

[0204]

【表130】

					表4	のつっ	づき9
188	H.	н	н	Н	н	н	• Н
189	Cr.	н	н	Н	н	н	н
190	· C	н	н	н	н	н	н
191	Q.	н	н	н	н	н	н
192	CI OH	н	н	н	Cl	н	н
193	O ₂ N OH	н	н	н	CI .	н	н
194	Meo	н	н	н	CI	н	н
195	cı C.	Н	н	н	CI	н	н
196	Br	н	н	н	CI	н	н
197	O ₂ N	н	н	н	CI ·	н	н
198	MeO	н	н	Н	CI	н	Н
199	it est.	н	н	н	CI	н	, н
200	8	н	Н	н	Cl ·	Н	н
201	Q.	н	н	н	CI	н	н
202	Q	н	н	н	CI	н	н
203	В	н	н	н	CI	н	н
204	8	н	н	н	CI	н	н
205 ·		н	н	н	CI	н	н
206	CT CT OH	н	н	CI	н	H	н
207	CT CT OH	н	н	н	OMe	н	н
208	CT CT OH	н	н	н	еМООО	н	н

[0205]

【表131】

					表4のづづき1				
209	CI CH	н	н	н	н	Cl	н		
210	CI CI CIN	н	н	н	н	COOMe	н		
211	CI CI OH	н	н	н	н	н	CI		
212	C1 C1 OH	н	н	COOMe	н	н	. H		
213 -	CI CHOH	н	н	Н	CF3	н	н		
214	СІСІОН	н	н	н	NO2	н	н		
215	CT CH	н	н	н	F	F	н		
216	CICHOH	н	н	F	н	н	н		
217	CI	н	. н	, н	CN	н	н		
218	CI COH	н	н	CI.	н	н	н		
219	СПОН	н	н	н	ОМв	н _.	н		
220	CI COH	н	н	н	COOMe	н	н		
221	CI COH	н	·H	Н	н	CI	Н		
222	CI COH	н	н	н	н	COOMe	н		
223	а ССОН	н	н	н	н	н	CI		
224	CI OH	н	н	н	OCF3	н	н		
225	CHUCH	н	н	COOMs	н	н	Н		
226	CI COH	. Н	н	н	CF3	н	н		
227	a CoH	Н	н	н	Me	н	н		
228	CI OH	н	н	н	F	н	н		
229	OH OH	н	н	н	он	н	н		

[0206]

【表132】

	A.				表4	のつづき	11
230	CICH	Н	H	н	NO2	Н	н
231	CI COH	н	н	н	F	F	н
232	CICOH	н	н	F	н	н	н
233	CI OH	н	н	Мө	н	н	н
234	CITOH	н .	н	н	CN	H	н
235	Q.	н	н	Cl	н	н	н
236	Q.	н	н	н	OMe	Н	н
237	Q.	н	н	н	COOMe	н	н
238	Q.	н	н	н	н	CI	н
239	Q.	н	н	H	н	СООМе	н
240	R	н	н	н	н	н	CI
241	Q.	н	н	н	OCF3	н	Н
242	Q.	н	н	СООМе	н	н	н
243	Q.	н	н	н	CF3	н	Н
244 .	Q.	н	н	н	Me	н	н
245	Q.	н	н	н	F	, H	Н
246	Q	н	н	н	он	н	Н
247 .	2	н	н	н	NO2	н	н
248	2	н	н	н	F	F	н
249	Q	н	н	F	н	н	н
250	Q	н	н	Me	н	н	н

【0207】 【表133】

				表4のつづき12				
251	Q.	н	н	н	CN	Н	Ĥ	
252	Q	н	н	CI	н	н	н	
253	Q	н	н	н	OMe	н	Н	
254	Q	н	н	н	COOMe	н	н	
255	0	н	н	Н	н	CI	н	
256		н	н	Н	н	COOMe	н	
257	Q	н	н	H·	н	н	CI	
258	Q	н	н	н	OCF3	Н	н	
259	Q	н	н .	COOMe	н	н	н	
260	Q	н	н	н	CF3	н	н	
261	Q	н	н	н	Me	н	н	
262	Q	н	н	н	F	н	н	
263	Q	н	н	н	ОН	н	н	
264	0.	н	н	н	NO2	н	н	
265	Q	, н	н	н	F	F	н	
268	Q	. н	н	F	н	н	н	
267	Q	н	н	Мо	н	н	н	
268	Q	н	н	н	CN	н	н	
269	C1 C3H	н	н	н	н	н	COOMs	
270	. Grand	н	. Н	н	н	F	н	
271	CI CI OH	н	н	н	Н	н	F	

[0208]

【表134】

	C)				袠4	表4のつづき1				
272	CI CIN	н	Н	н	Н	Me	Н			
273	CI CI OH	н	н	н	н	н	Me			
274	CI CI OH	н	н	ОМе	н	н	н			
275	CI CI OH	н	H	Н	н	OMe	н			
276	CI CH	н	н	н	н	н	OMe			
277	CI CI OH	н	н .	CF3	н	Н	н			
278	CI CI ON	н	н	н	н	CF3	н			
279	CI CI OH	н	н .	н	н	н	CF3			
280	CI CI OH	н	н	ОН	н	Н	н			
281	CT CI OH	н	н	н	н	ОН	н			
282	CI CI OH	н .	н	н	н	н	он			
283	CT CT ON	н	н	ocf3	н	н	Н			
284	Cr CI OH	H	н	н	н	OCF3	н			
285	CI CI OH	н	н	H	н	н	OCF3			
286	CI CI OH	н	н	NO2	н	н	н			
287	FE C C C C C C C C C C C C C C C C C C C	н	н	н	н	NO2	Н			
288	CI CH	н	н	н	н	н	NO2			
289	CI CI OH	н	н	CN	н	н _.	н			
290	CI CI OB	н	н	н	н .	CN	н			
291	CI CI OB	н	н	н	н	н	CN			
292	ci Ci OB	н	·н	Br	н	н	н			

[0209]

【表135】

	CI .			表4のつづき14				
293	CITOH	н	Н	Н	Br	н	н.	
294	CI OH	Н	н	н	н	Br	Н	
295	CI CI OH	н	н	н	н	н	Br	
296	CI OH	н	н	соон	н	н	Н	
297	ст Ст Он	Н	н	н	соон	н	н	
298	CI CI OH	н	н	н	н	СООН	н	
299	CI CH	Н	н	н	н	Н	соон	
300	CI CI OH	н	н	NHCOMe	н	н	H	
301	CI OH	н	н	н	NHCOMe	н	н	
302	CI CH	н	н	н	н	NHCOMe		
303	CI OH	н	н	H	н	н	NHCOMe	
304	CIOH	н	• н	SO2NH2	н	н	н	
305	CI CI OH	н	н	н	SO2NH2	н	н	
306	CI OH	н	н		н	SO2NH2	н	
307	CI CI OH	н	н	н	н	н	SO2NH2	
308	CIOH	н	н	Ме	Me	н	н	
309	CI OH	н	н	Мө	н	Me	H	
310	CI OH	н	н	н	Ме	Me	н	
311	CI OH	н	н	F	F	н	н	
312	CT OH	н	н	F .	н	F	н	
313	CI CI OH	н	н	н	F	F	н	

[0210]

【表136】

	-				表40	15	
314	CI OH	н	н	CI	CI	Н	н
315	CI OH	н	н	CI	н	CI	Н
316	CI OH	н	н	н	CI	CI	н
317	CI OH	н	н	Ме	F	н	H
318	CICION	н	н	Me	CI	н	н
319	CI CI OH	н	н	Me	ОН	н .	Н
320	CI OH	н	Н.	Me	OMe	н	Н
321	CI OH	Н	H	F	Me	Ĥ	н
322	CI OH .	н	н	F	CI .	H _.	H
323	СІСІОН	Н	н	F	ОН	н	Н
324	. CI OH	н	н	F	еМО	Н	H
325	CI CI OH	Н	н	Ci	Me	н	н
326	CI CI OH	Н	Н	CI	F	н	н
327	CT OH	Н	H	CI	ОН	Н	н
328	CI CH	н	H	CI	ОМо	Н	н
329	CI COH	н	н	н	н	н	COOMe
330	CI COH	н	н	н	н	F	Н
331	CI COH	н	н	н	н	Н	F
332	CI COH	н	Н	н	н	Мө	Н
333	CI COH	н	н	н	н	н	Мо
334	CICOH	н	н	OMe	н	н	н

【0211】 【表137】.

					表4のつづき16				
335	CI CI	H	н	н	н	ОМе	Н		
336	СІ	н	н	н	н	н	OMe		
337	CI COH	H	н	CF3	н	Н	н		
338	CIOH	Н	н	H	н	CF3	Н		
339	CI COH .	н	н	н	н	н	CF3		
340	CI OH	Н	н	он	н	н	н		
341	CI COH	н	н	н	Н	ОН	н		
342	CH OH	н	. н	H	н	н	ОН		
343	CI OH	н	н	OCF3	н	н	н		
344	CICOH	н	н	н	Ĥ	OCF3	н		
345	CI COH	н	н	н	н	Н	OCF3		
346	CI OH	н	н	NO2	н	н	н		
347	CI OH	н	. н	н	н	NO2	Н		
348	CI COH	н	н	н	н	н	NO2		
349	CI COH	н	н	CN	н	. Н	н		
350	CI COH	H .	н	Н	н	CN	н		
351	CICTOH	Н	н.	Н	н	н	CN		
352	CI COH	н	н	Br	н	Н	Н		
353	CI COH	н	Н	Н	Br	н	н		
354	CH COH	н	н	н	Н	Br	н		
355	CI COH	н	н	н	н	н	Br		

[0212]

【表138】

	4 11			表4のつづき17				
356	CICOH	. Н	Н	COOH	Н	н	н	
357	CICOH	н	н	н	СООН	н	н	
358	CIOH	н	н	н	H	COOH	н	
· 359	CICH	н	Н	н	Н	н	СООН	
360	а СОН	н	н	NHCOMe	н	н	н .	
361	CIOH	н	Н	`H	NHCOMe	н	н	
362	CI COH	Н	, H	н	Н	NHCOMe	1	
363	CI COH	н	Н	н	Н	.	NHCOMe	
364	CI COH	Н	Н	SO2NH2	н	Н	н	
365	CICOH	н	н	н	SO2NH2	Н	н	
366	CI OH	н	Н	н	н	SO2NH2	: н	
367	CI COH	н	Н	н	н	Н	SO2NH2	
368	CI COH	н	н	Me	Me	н	Н	
369	CI CH	Н	н	Ме	н	Мө	н	
370	CI OH	н	н	н	Me	Ma .	н	
371	a COH	н	Н	F	F	Н	н	
372	CI COH	н	Н	F	н	F	н	
373	CI COH	н	H	н	F	F	Н	
374	а СТОН	н	н	CI	CI	н	н	
375	CI OH	н	н	Cl	Н	Cl	н	
376	CI OH	н	н	н	Cl	G	н	

[0213]

【表139】

					表4のつづき18				
377	CI COH	н	H	Me	F	н	н		
378	CI OH	н	н	Мө	CI	н	н		
379	CICOH	н	н	Мө	ОН	н	н		
380	CICOH	н	н	Me	OMe	н	н		
381	CI OH	н	н	F	Мә	н	н		
382	CI COH	н	н	F	CI	н	н		
383	CI COH	: н	H	F	ОН	н	н		
384	CI OH	н	н	F	ОМе	. н	н		
385	CI COH	н	н	Ci	Мө	н	н		
386	CI COH	H	н	CI	F	н	Н		
387	CI OH	н	н	CI	ОН	H	н		
388	CI COH	н	н	CI	ОМв	н	н		
389	8	н	н	Н	н	. н	COOMe		
390	Q.	н	н	н	н	F	н		
391	Q	н	н	H	Ħ	. н	F		
392	8	н	н	н	н	Ме	н		
393	Q.	н	н	н	н	н	Мө		
394	&	н	н	ОМе	н	н	Н		
395	Q	н	н	н	н	OMe	н		
396	Q	Н	н	H	н	н	OMe		
397	Q.	н	н	CF3	н	Н	н		

[0214]

【表140】

					表4	н н н он н н н осгз н н н NO2 н н			
398		Н	Н	н	н	CF3	Н		
399	Q.	Н	Н	Н	н	н	CF3		
400	₽.	н	н	ОН	H	н	н		
401	Q.	Н	н	н	н	ОН	н		
402	8	н	Н	н	н	Н	ОН		
403	Q.	Н	н	OCF3	н	н	, н		
404	Q	H.	Н	н	н	OCF3	н		
405	Q.	н	н	н	н	. н	OCF3		
408	&	н	н	NO2	н	н	н		
407	Q.	н	н	Н	н	NO2	Н		
408	2	H ·	н	н	н	н	NO2		
409	R	н	н	CN	н	н	н		
410	Q.	н	Н	н	н,	CN .	н		
411	&	н	н	н	н	H	CN		
412	8	н	н	Br	н.	н	H		
413	8	н	н	н	Br	н	н		
414	8	н	н	H	н	Br	н -		
415	æ	H	H	н	н	Н	Br		
416	2	н	н	COOH	н	Н	н		
417	8	н	н	н	СООН	н	н		
418		Н	н	н	н	соон	н		

[0215]

【表141】

	_				#	表4のつづき20			
419	Q.	н	н	н	H	H	COOH		
420	Q.	н	н	NHCOMe	н	н	н,		
421	Q.	н	н	н	NHCOMe	н	н		
422	8.	н .	н	н	н	NHCOMe			
423 .		н	н	н	н	Н	NHCOMe		
424	Q	Н	н	SO2NH2	. н	Н	н		
425	Q.	Н	Н	н	SO2NH2	н	н		
426	8	н	н	н	. н	SO2NH2	н		
427	8	н	н	н	Н	Н	SO2NH2		
428	Q.	н	. н	Ме	Ma	н	Н		
429	Q.	H	н	Me	Ħ	Me	н		
430	Q.	н	н	Н	Me	Мө	н		
431	&	н	н	F	F	н	H.		
432	Q.	н	'н	F	н	F	н		
433	Q.	н	H	н	F	F	н		
434	Q.	н	н	CI	Cl	н	н		
435		н	Н	CI	н	CI	Н		
436	2	н	н	. н	CI	CI	н		
437		н	н	Мө	F	н	н		
438	8	н	н	Me	CI	н	н		
439	8	н	Н	Мэ	ОН	н	н		

[0216]

【表142】

	÷			表4のつづき21				
440	8	.н	н	Ме	ОМв	Н	Н	
441	Q.	н	н	F	Мв	н	н	
442	Q.	н	н	F	CI	н	н	
443	8.	н	н	F,	ОН	н	Н	
444	Q.	н	н	F	ОМе	н	н	
445	Q.	н	н	CI	Me	н	н.	
446	8	н	н	CI	F	Н	Н	
447	2	н	н	CI	ОН	н	н	
448	Q.	н	н	CI	OMe	н	Н	
449	Br OH	н	Н.	CI	н	н	н	
450	Br OH	` н	н	- н	ОМе	н .	н	
451	Br OH	н	н	н ,	COOMe	н	н	
452	ВІ ОН	н	Н	н	H	Cl	н	
453	BI OH	Н.	н	н	н	COOMe	н	
454	ВГОН	н	н	н	н	н	CI	
455	Вг	н	н	н	ocf3	• н	н	
456	Вг	н	н	COOMe	н	н	н	
457	Вг	н	н	н	CF3	н	Н	
458	В	н	н	н	Me	н	н	
459	В	н	н	н	F	н	н	
460	В	н	н	н	ОН	н	Н	

[0217]

【表143】

			表4のつづき22					
461	Br	Н	н	н	NO2	н	н	
462	Br	н	Ĥ	н	F	F	H	
463	Br OH	н	н	F	н	н	н	
464	Br	н	н	Me	Н	н	н	
485	Вг	н	н	H	CN	Н	Н	
466	MeN	н	H	CI	н	H	Н	
46 7	Meh	Ħ	н	H	ОМо	, н,	н	
468	MeN	н	н	н	COOMe	H	Н	
469	MeN	н	н	н	н	Ġ	н	
470	Man	н	н	Н :	н	COOMe	Н	
471	MeN	н	н	н	н	н	Cl	
472	Men	н	н	н	OCF3	н	н	
473	Meri	н	н	COOMe	н	Н	Н	
474	Method:	н	н	H.	CF3	Н	н	
475	MeN	н	н	н	Мө	н	н	
476	Men.	H	н	н	. F	H	Н	
477	Meth	н	н	н	ОН	. Н	н	
478	Man D	н	н	н	NO2	H	н	
479	Met D	н	н	н	F	F	Н	
480	MeH	н	Н	F	н	н	н	
481	Math	н	н	Мв	н	н	н	

[0218]

【表144】

					裘4	のつづき	23
482	MeN	н	Н	н	CN	Н	Н
483	8	н	н	CI	н	н	н
484	Q.	н	н	. н	OMe	н	н
485	Q.	н	н	H	COOMa	н	н
486	8.	н	Н	Н	Н	CI	Н
487	B.	H	Н	H	Н	COOMe	H
488	2	н	н	, H	н	Ĥ ·	CI
489	8.	н	Н.	н	OCF3	н	н
490	8.	Н	н	COOMe	Н	н	н
491	<u>Q.</u> .	н	н	Н	CF3	н	Н
492	8.	н	н	н	Мв	н	Н
493	8.	н	н	н	F	н	н
494	8.	н	н '	н	ОН	н	н
495	8.	н	н	н	NO2	н	Н
498	B	н	н	н	F	, F	H
497	R	Н	н	F	н	н	н
498		н	н	Me	н	н	Н
499	<u>S</u>	н	н	Н	CN	Н	Н
500	CI COH	Н	Ме	н	Н	н	н
501	CI CH	н	Me	Н	н	Н	Н
502	Q	Н	Me	Н	Н	н	н

[0219]

【表145】

表4のつづき24

503

Q...

H 'Me H H H

[0220]

表 5 は、X=-CO-、q=0、r=0、かつY=-S-で表される化合物の 好適な具体例である。

【表146】

表 5

X = -CO-, q = 0, r = 0, Y = -S-

cmpnd NO.5—	R1-(CH2)p	R2	R3	R6	R7
1	CI OH	Н	Н	Н	Н
2	CI CI	н	н	н	н
3	CI CI	н	н	н	н
4	Q.	н	н	н	н
5	Q.	H _.	н	Н	н
6	Q.	н	н	н	н
7	a C	н	н	н	н
8	CI.	н	н	н	н
9	Q .	н	н	н	н
10	MeO	н	н	н	H
11	Q	н	н	н	н
12	CI COH	н	н	н	Н
13	Вг	н	н.	н	Н
14	B	н	н	· н	Н
15	Br F	н	н	н	н
16	B	H	н	н	н
17	CI	н	н	н	н
18	C) Luck	н	н	н	Н
19	8	н	н	н	н

[0221]

【表147】

	•			表5のつ	づき1
20	Мео	н	н	н	н
21	O ₂ N	н	н	н	н
22	MeO	н	н	н	н
23	8.	н	. н	н	н
24	Q	н	н	н	н .
25		н	н	н	н
28	В	.	`H	н	H
27	NC COH	н	н	н	н
28	For Call OH	н	Ĥ	. н	· н
29	CE OH	н	н	н	н
30	COH 	H	н	н	н
31	. Q.	н	н	н	н
32	Q.	н	н	. н	н
33 .	Br	Ĥ	н	' н	н.
34	F ₃ C.	н	н,	н	н
35	HO	H	н	н	. н
36	NC.	н	н	н	н
37		н	н	н	н
38	Mecoc	н	н	н	н
39	"a	н	н	н	H .
40	Med	н	н	н	н

[0222]

【表148】

				変5のつ	づき2
41	~°Q.	н	н	н	Н
42	~°Q	н	н	н	н
43	YOU.	н	Н	н	Н
44	LQ.	н	н	н	н
45	and	н	н	н	н
46	O°Q.	н	н	H·	н
47	aa.	н	н	н	н
48	THO.	н	н	н	н
49	9.	н	н	н	н
50	09.	н	н	н	н
51	Q.	н	н	н	н
52	Q.	н	н	н	Н
53	GI.	н	н	н	Н
54		н	н	н .	Н
55	\$	н	н	н	Н
. 56	F _s C	н	н	н	н
57	Fac	н	н	н	Н
58	F ₃ C	н	н	н	Н
59	a	Н	н	н	н
60	Q.	Н	н	н	н
61	À.	н	н	н	Н

[0223]

【表149】

				表5のつ	づき3
62	F3C0	н	н	н	н
63	MeO F.	н	н	н	н
64	O ₂ N	н	н	н	н
65	O ₂ N	н .	н	Н	н
66	F C	н	н	н	н
67	F ₂ CS	н	н	н	н
68	CI CI	н	н	н	H
69	F ₂ HC	н	н	н	H
70	C.	н	, н	н	н
71	NO ₂	н	H·	н	н .
.72	ССООН	н	н	н	H
. 73	Br OEI	н	н	н	н
74	ά.	н	н	н	н
75	<u>.</u>	н	н	н	H
78	CI CI.	н	н	н	Н
77	NC.	н	. Н	н	н
78	но С	н	н	н	H
79	Eto	н	н	н	Н
80	O ₂ N	н	н	н	н
81		н	н	н	н
82		н	н	н	Н

[0224]

【表150】

				表5のつ	づき4
83	Br	н	н	н.	н
84	F3C -	н	н	н	н
85	HO.	н	н	н	н
86	F.··	н	н	н	н
87	MeO Br	Н	н	н	н
88	MeO OEI	н	н	н	· H
89	Mad	H	н	н _"	н
90	<u>.</u>	• н	н	н	Н
91	O ₂ N CI	. H	н	н	н
92		н	н	н	. Н
93	O.	Н	н	н	н
94	*Q	H	н	н	н
95	0.0	н	H	H	н
96	0.0.	н	н	н	н
97	MeO. HO GF3	н	н	н	Н
98	O.	н	н	н	.
99	HO O 2N	н	н	. н	Н
100	OMe OMe	н	н	н	н
101	es ves	н	н	н	Н
102	H0~0	н	н	н	н
103	мао Сме	н	н	н	н

[0225]

【表151】

				表5のつ	づき5
104		н	н	н	н
105	Med COOH	н	н	н	н
106	CI NO 2	н	н	н ,	н
107	но Он	н .	н	н	Н
108		н	н	н	н
109	EIO	н	н	н	н
110	ноос	н	н	н .	н .
111	HOOME	н	н	. н	н
112	HO	, н.	н	н	н
113	Fac	н	н	Н	• Н
114	OMO NO ₂	н	н	н	н
115	Q.	н	н	н	н
116	Method	н	н	н	н
117	Q.	н	н	н	н
118	Q.	Н	н	н	н
119	was p	Н	н	Ĥ.	н
120	Œ.	н	н	н	Н
121	Q .	H	н .	н	н
122		Н	н	н	Н
123		н	н	н	н
124	KH.	н	н	н	н

【0226】 【表152】

				表5のつ	づき6
125	Q.	н	н	н	н
126	Hall.	н	н	н	н
127	&	н	н	н	н
128	&	н	н	н	н
12 9		н	н	н	н
130	HN.	н	н	H ·	н
131	Hert.	н	н	н	н.
132	Ch.	н.	н	н	н
133	Men	н	н	н	Н
134	\$	н	н	н	Н
135	Maria.	н	. н	н	н
138		н	н	H	н
137	ON.	н	н	н.	Н
138	3	н	Н	Н	Н
139	B	н	н	н	н
140	8	н	н	' н	н
141	Mel	н	H	н	н
142	Q.	н	н	н	н
143	Med C.	н	н	Н	Н
144	8	н	н	н	н
145	" Ca.	Н	н	н	Н .

[0227]

【表153】

				表5のつ	つづき7
146	Br	н	н	н	н
147	-hQ.	н	н	н	н
148		н	н	н	н
149	YOU.	н,	н	н	. н .
150	٠.	н	н	н	Н
151	da.	н	н	н	н
152		н	н	н	, H
153		н	, Н	н	Ħ
154	0~~	н	н	н	н
155	Q	н	н	н	н
156	0.	Н	н	н	н
157	I COH	н	н	н	н
158	O ₂ N OH	н	н ·	н	н
159	OH.	н	н	н	н
160	↓ OH	н	н	н	, н
161 ·	F COH	н	н ·	н	н
162	ОН	н	н	н	н
163	CI NH2	н	н	н	н
164	CA.	н	н	н	н
165	NH ₂	н	н	н	н
168	₹	н	н	н	н

[0228]

【表154】

				表5のつ	づき8
167	F ₃ CO CH	н	н	н	Н
168	OMe	н	н	н	н
169	OH	н	н	н	Н
170	OEL	н	н	Н	Н
171	ÇOOH QH	н	н	н	H
172	₹°H	н	н	н	н
173		н	н	н	н
174	CN.	н	н	Н	н
175	Ch.	н	н	н	Н
176	TS.	н	н	н	н
177	HN.N	н	н	н	н
178	2×	н.	н	н	н
179	9x.	н	н	н	H
180	G ()	н	н	н	н
181	Cs.	н	н	н	н
182	(H)	н	н	н	н
183	CL.	н	. н	H	н
184	N.	н	н	н	Н
185		н	н	н	н
186	CIOH	н	н	н	Н
187	O ₂ N OH	н	н	н	н

[0229]

【表155】

				表5のつ	づき9
188	M•O OH	н	н	н	н
189	cl	н	н	. н	н
190	Br	н	н	н	н
191	O ₂ N.	н	н	н	н
192	Meo	н .	н	н	н
193	СТОН	н	н	н	. н
194	Mail.	н	н	н	Ή
195	S.	н	н	н	н
196	Q.	H	н	н	н
197	Q	H	Н	н .	н.
198	Вг	н	н	н	н
199	8	н	н	н	н
200	O~	н.	н	н	н
201	CI OH	н	н	Cl	н
202	C, C, OH	н	н	COOMe	н
203	3 OH	H	н	OMe	н
204	CI CI OH	н	н	OCF3	н
205	CI OH	н	н	CF3	н
208	C C CH	н	н	Ме	Н
207	GI OH	н	н	F	н
208	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	н	H _.	NO2	н

[0230]

【表156】

				表5のつづ	き10
209	CI CI OH	н	н	CN	н
210	CI CI OH	н	н	ОН	H
211	CI COH	н	н	н	н
212	CIOH	н	н	CI	н
213	CI OH	н	н	COOMe	н
214	CICOH	н.	н	OMe	н
215	CICOH	н	н	OCF3	н
216	CITOH	H	н	CF3	н
217	CI COH	н	н	Me	н
218	CICOH	н	н	F	н
219	CICOH	Н.	н	NO2	н
220	CITOH	н	н	CN	н
221	CICOH	н	н	ОН	н
222	8	н	н	н	н
223	8	H	н	Cl	н
224	8	н	н	COOMe	н
225	Q	н	н	OMe	н
226	Q.	н	н	OCF3	н
227	8	н	н	CF3	н
228	Q	н.	н	Ме	н
229	2	н	н	F	н

[0231]

【表157】

	•			装5のつづ	き11
230	Q.	н	н	NO2	н
231	\mathcal{Q}	н	н	CN	н
232	Q.	н	н	ОН	н
233	Q	н	н	н	H
234	Q	н	н	Cl	н
235	Q.	н	н	COOMe	н
238	Q.	н	Н	OMe	н
237	Q	Н	н	OCF3	Н
238	Q	н	н	CF3	н
239	Q	н	Н	Мө	. н
240	Q	н	н	F	н
241	Q	н	н	NO2	н
242	Q	н	н	CN	н
243	Q	н	н	ОН	Н
244	ВГОН	H .	н	н	н
245	Br OH	н	н	CI .	Н
246	В	н	н	COOMe	н
247	Вг	н	н	. OMe	н
248	Br OH	н	н	OCF3	Н
249	Вг	н	H .	CF3	Н
250	В	н	н	Me	н

[0232]

【表158】

				麦5のつつ	き12
251	Вг	н	н	F	н
252	Вг	н	н	NO2	н
253	Вг	н	н	CN _.	н
254	Br	н	н	ОН	н
255	N art	Н	Н	н	Н
256	MeN .	н	Н	CI .	H
257	MeN .	Н	Н	COOMe ·	н
258	New 2	н .	н	OMe	н
259	Mer S.	н	H	OCF3	н
260	N. A.	н	н	CF3	Н
261	N et S	н	н	Ме	н
262	NON.	н	н	F	н
263	Man D.	н	н	NO2	Н
264	Met S.	. н	н	CN	н
265	Nav.	н	н	ОН	н
266	B	н	н		Н
267	2	н	н	Ci	н
268	8.	Н	Н	COOMe	Н
269	8	н	н	OMe .	H
270	<u>B</u>	.	н	OCF3	н
271	9.	н	н	CF3	н

[0233]

【表159】

			•	麦5のつつ	ブき13
272	2	н	H	Ме	н
273	8	н	н	F	н
274	2.	н	н .	NO2	н
275	8.	н	н	CN .	н
276	9	н	н .	ОН	

[0234]

表 6 は、X=-CO-、q=0、r=0、かつY=-N (R^8) -で表される 化合物の好適な具体例である。

【表160】

麦 6

X = -CO-, q = 0, r = 0, Y = -N(R8)-

cmpnd NO.6—	R1-(CH2)p	R2	R3	R6	R7	R8
1	CI OH	н	Н	Н	н	Me
2	CI CI	н	н	н	н	Me
3	CI CI	н	н	н	н	Me
4	Q.	н	Н	н	н	Me
5	Q	н	н	н	н	Me
6	Q.	н	н	н	н	Me
7	cı C	H	н	н	н	Ме
8	CI.	н	н .	н'	Н	Me
9	Q .	. н	н	н	н	Me
10	MeO C	н	н	н	H	Ме
11	Q	н	н	н	н	Me
12	ci Coù	н	н	н	H	Me
13 .	Br	H	н	н	н	Мө
14	Br OMe	н	н	н	н	Ме
15	Br F	н	н	н	н	Мв
16	B. C.	. н	н	Н	H	Ме
17	c _i	н	н	н	н	Me
18	Men S.	н	н	Н -	н	Me .
19	8	н	н	н	н	Ma

[0235]

【表161】

	•				表6のつ	つづき1
20	Мео	н	н	н	н	Ме
21	O ₂ N	н	н	н	н	Ме
22	Meo	H		н	н	Me
23	G.	. H	н	н	н	Me
24	Q.	н	н	Н	н	Me
25	O^	н	н	н	н	Ме
26	СІ	Н	н	н		Me
27	NC OH	н	н	н	н	Ме
28	FSCOH	н	н	н	H	Мө
29	CF3 OH	н	н	н	н	Ме
30	ОН	н	н	. н	н	Ме
31	Q.	н	н	н	н	Me
32		н	н	н	. н	Me
33	Br	н	Ĥ	н	н	Me
34	F ₃ C	н	н	н	н	Ме
35	HO.	н	н	н	н .	Me
36	NC.	Н	н	н	Н,	Мө
37	\$2.	н	Н	н :	н	Me
38	Mecoc	н	н	н	н	Me
39	·hQ	н	Н	н	н	Me
40	Mea C.	н	н	н	н	Me.

[0236]

【表162】

					表6のつ	つづき2
41	~°Q.	н	Н	н	н	Ме
42	~°Q	н	Н	н	н	Ме
43	TO.	н	н	н	н	Ме
44	Ja.	н	н	н	н	Me
45	and	H	н .	н	н	Мө
46	O°Q.	н	н	н	н	Ме
47	oa	н	н	н	н	Me
48		н	н	н	н	Me.
49	9	н	. н	н .	' н	Ме
50		н	н	н	н	· Me
51	Q.,	н	н	н	н	Me
52	CN CN	н	н	н	н	Me
53		н	. н	н	н	Me
54	9	н	н	, н	н	Ме
55	9	н	н	н	н	Me
56		н	Н	н	н	Ме
57	Fac	Н	н	н	н	Me
58	cr.	Н	н	н	н	Me
59		Н	н	н	н	Мө
60	Q.	.	н	н	н	Me
61	500	н.	н	н	н	Мо

[0237]

【表163】

			•		表6の1	つづき3
62	F ₃ CO	н	H	н	. н	Ме
63	MeO F.	н	н	н	н	Me
64	O ₂ N F	н	н	н	H _.	Me
65	02N	, н	н	`н	н	Me
66	F.	н	н	н	н	Me
67	F ₃ CS.	н	н	н	н	Ме
68	a CC	н	н	н	н	Me
69	F ₂ HG	н	н	н	H	Me
70	· CF	н	н	н	н	Ме
71	NO ₂	н	н	н	н	· Me
72	COOH	· H	н	н	н	Ме
73	Br	• н	н	н	н	Me
74	<u>(</u>	н	н	н	н	Ма
75	Ğ.	н	н	Н	н	Me
76	a CC.	н	н	н	н	Ме
77	NC.	н	. Н	н	н	Ме
78	но С	н	н	н	н	Me
79	E10	н	н	н	н	Me
80	O ₂ N	н	н	н	н	Ma
81	of Car	н	н	н	н	Mo
82		н	н	н	н	Мө

[0238]

【表164】

					表6の1	つづき4
83	Br	н	н	н	н	Me
84	Fac F	н	н	н	. н	Me
85	HO	н	H	н	н	Ме
86	F	н	Н	Н	н	Ме
87	MeO Br	н	н	н	н .	Ме
88	Med OEI	н	н	н	н	Me
89	MeO	H .	н	H,	н	Me
90	?	н	н	н	н	Mə
91	O ₂ N GI	н	н	н	н	Me
92		Н	н	н	н	Мө
93	d	н	н	н	н	Me
94	70	н	н	н	н	Me
95	0.0	н	н	н	н	Me
96	0.0.	н	н	н	н	Me
97	НО	н	н	н .	н	Me
98	ÇF3.C.	н	н	н	н	Me
99	O ₂ N	н	н	н	н	Мө
100	GMe OMe	н	н -	н	, H	Me
101	EIO CEL	н	н	н	н	Ме
102	HO~0	н	н	н	н	Ме
103	Meo OMe	н	н	н	н	Мо

[0239]

【表165】

					表6のつ	つづき5
104	0.11.	н	н	н	н .	Ме
105	Me COOH	н	н	н	н	Ме
108	CI NO2	н	н	н	н	Ме
107	но Он	н	н	н	н	Ме
108	Web Co.	н	н	н	н	Ме
109	Eto	н	н	н	н	Me
110	ноос	н	н	н.	. Н	Me
111	но	н	н .	н	н	· Me
112	HO HO	н	. н	н	н	Ме
113	F ₃ C CF ₄	н	н	, H	•н -	Me
114	OMe NO ₂	н,	н	н	Н	Me
115	£.	н	н	н	н .	Me
116	M ell	н	н	Н	н	Me
117	£ .	н	н	н	. н	Мө
118	Q.L.	н	н	н	н	Мө
119		н	н	н	н .	Me
120		н	н	н	н	Me
121	GR.	н	Н	н	н	Me
122		н	н	н	н	Me
123		н	н	н	н) Me
124	₹RH.	н	Н	H	н	Me

[0240]

【表166】

					表6の	つづき6
125	Q.	н '	н	н	н	Me
126		н	н,	н	н	Ме
127	B	н	Н	н	н	Ме
128	Q.	н	н	н	н	Me
129	Q .	н	н	н	н	Ме
130	HN	н	н	н	Н	Ме
131	Man	H	н	н	н	Me
132	Q _N .	н	н	. н	н	Ме
133	Men	н	н	н	н	Me
134	we A	,	н	н	н	Me
135	Men	H	н	н	н	Me
136		н	н	н	н	Me
137	ON.	н	. н	н	н	Me .
138		н	н	н	н	· Me
139	æ.	H	н	Н	н	Ме
140	Med	Н	н	н	Ĥ	Me
141	Med	Н	н	н	н	Мө
142	Q.	н	Н	н	н	Ме
143	Mea.	н	Н	н	н	Мө
144	\$	н	н	н	н	Мө
145	4.0	н	н	н	н	Мө

[0241]

【表167】

					表6の1	つづき7
146	G Br	н	н	н	Ĥ	Ме
147	·MQ.	н	Н	н	н	Me
148		Н	н	н	н	Me
149	200.	н	н	н	н	Me
150	CIQ.	н	н	н	н	Me
151	da	н	н	н	н	Me
152	Š.	н	н	н	н	Me
153		н	, н	н	н	Me
154	. 0	н	н	H	н	Ме
155	Q	Н	н	н	н	Ме
158		Н	н	. н	н	Ме
157	, COH	н	. н	н	н	Me
158	O ₂ N OH	н	н	н	н	Мо
159	а С	н	н	н	н	Me
160	ОН	н	н	н	н	Me
161	E COH	н	н	н	н	Me
162	ОН	н	н	н	н	Mo
163	CI NH₂	Н	н	н	Н	Me
164	COH.	н	н	н	н	Me
165	NH ₂	н	Н	н	н	Me
168	X OH	н	н	н	н	Ме

[0242]

【表168】

					- 表6のつ	づき8
167	F ₃ CO OH	н	н	н	н	Ме
168	ОМе	н	н	н	н	Ме
169	ОН	н	н	н	н	Ме
170	OEt OH	н	н	н	Н	Мв
171	CODH	н	н	н	Н	Me
172	С	н	н	н	н	Ме
173		н	н	н	н	Ме
174	6 L.	н	н	н	н	Ме
175		н	н	н	н	Ме
176	(\$\tam{\tau}_{\tau}\)	н	н	. н	н	Me
177	HN.N	н `	н	. Н	н	Me
178	apt.	н	н	н	н	Me
179	95	н	н	н	н	Мө
180	CI-CI-CI-	н	н	н	н .	Мо
181	S	н	н	н	н	Ме
182	M.	н	н	н	н	Ме
183	CL.	н	н	н	н	Мо
184	C	н	H	н	н	Me
185		H	н	н	н	Мө
186	CI OH	н	н	н	н	Me
187	02N OH	н	н	н	Н	Ме

[0243]

【表169】

					表6のつ	づき9
188	WeO OH	н.	н	н	н	Ме
189	CI CI	н	H	н	H	Ме
190	Br Co.	н	н	H	H	Ме
191	O ₂ N	H	н	Н	н	Me
192 ·	MeO	н	н	н	Н	Me
193	ст Ст он	. н	н	H	н	Me
194	New .	н	н	Н	н	Мө
195	8	- н	н	. н	Н	Ме
198	Q.	н	н	н	н	Ме
197	Q	н	Н	н	. H	Ме
198	Вг	. н	H	") н	н	Ма
199	8:	н	н	н	н	Мө
200		. н	н	H.	н	Me
201	CI OH	н	н	CI	Н	Ме
202	Gr Cr	н '	н	GOOMe	н	Ме
203	CI CI OH	Н	н	OMe	н.	Me
204	CT CT CH	н	н	OCF3	н .	Me
205	cr Com	Н	н	CF3	H.	Me
208		Н	н	Me	н	Ме
207	CI CII	н	н	F	н	Мө
208	CI CI OH	н	н	NO2	Н	Мә

[0244]

【表170】

	•				変6のつづき10			
209	CI CH	н	н	CN	н	Me		
210	CI CI OH	н .	н	он	н	Me		
211	CICOH	н	н	н	н	Me		
212	CICOH	н	н	CI	н	Me		
213	а СТОН	н	н	СООМе	н	Ме -		
214	CI COH	н	н	OMe	н	Ме		
215	CICOH	H	н	ocf3	н	Me		
216	CICOH	н	н	CF3	н	Me		
217	CICOH	н	. н	Me	н	Ме		
218	CICOH	Н	н	F	н	Ме		
219	CICOH	н	н	NO2	н	Me		
220	СТОН	н	н	CN	Н	Me		
221	CI COH	н	н	он	н	Мө		
222	8	Н	. н	H	н	Me		
223	8	н	н	CI	Н	Мө		
224	Q	н	н	СООМе	н	Me		
225	Q	н	н	ОМе	н	Мө		
226 .	Q	н .	н	OCF3	н	Мө		
227	RRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRRR	, н	н	CF3	Н	Мө		
228	8	н	н	Me	н	Me .		
229	P	н	н	F	н	Мө		

[0245]

【表171】

					表6のつ	づき11
230	Q.	н	Н.	NO2	н	Ме
231	Q	н	н	CN	н	Ме
232	Q.	н	н	ОН	н	Ме
233	Q	Н	н	н	н	Ме
234	Q	Н	н	CI	, н	Ме
235	Q	н	н	COOMe	н	Ме
236	Q	н	н	OMe	н	Ме
237	Q	. н	н	OCF3	н	Ме
238	Q	н	н	CF3	н.	Ме
239	Q	н	н	Me	н	Ме
240	Q	н	н	F	н .	Ме
241	Q	н	н	NO2	н	. Me
242	Q	н	н	CN	н	Мө
243	Q	н	н	- ОН	н	Ме
244	Вг	н ,	н	н	н	Me
245	Вг ОН	н	. н	CI	•н	Ме
246	Br	н	н	COOMe	н	Ме
247	Вг	H .	н	ОМе	н	Ме
248	Вг ОН	н	н	OCF3	н	Ме
249	Вг	н	н	CF3	н	Мө
250	ОН	н	Н	Me	н	Me

[0246]

【表172】

					表6のつ	づき12
251	Br	н	н	F	Н	Me
252	Вг	н	н	NO2	н	Me
253	Br	н	н	CN	н .	Me
254	Br OH	н	н	ОН	н	Ме
255	MeN.	. н	н	н	н	Me
258	Method	н	н	CI	н	Me
257		н	H	COOMe	Ħ	Ме
258	Men.	н	н	ОМе	н	Мө
259	Method.	н	н	OCF3	н	Ме
260	Meti	н	н	CF3	н	Ме
281	Web .	н	н	Me	н	Ме
262	Mark.	н	H	F	н	Мө
263	MeN.	н	н	NO2	н	Мө
264	Metal.	н .	н	CN	н	Ме
265	Mars	н	н	ОН	н	Ме
266	B.	н	, н	н	н	Me
267	8	н	н .	Cl	н	Me
268	B	н	н	COOMe	н	Ме
269	B	н	н	ΘМΘ	н	Me
270	8	н	н	OCF3	. н	Мо
271	8	н	н	CF3	н	Мо

[0247]

【表173】

				麦6のつづき1		
272	9	н	н .	Me	н	. Me
273	A.	н	н	F	н	Me
274	8	н	н	NO2	н	Мө
275	9	н	н .	СŃ	н	Ме
276	2	н	н	он	Н	Ме

[0248]

表 7 は、X=-CO-、q=1、r=0、かつY=- (R^4) C=C (R^5) -で表される化合物の好適な具体例である。

【表174】

表 7

X = -CO-, q = 1, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-

				•			
cmpnd NO.7-	R1-(CH2)p	R2	R3	R4	R5	R6	R7
1	ci Ci	Н	н	Н	Н	Н	Н
. 2	CI CI	н	н	н	CI	н	н
3	Q.	н	н	н	н	н	н
4	Q.	н	н	н	CI	н	н
5 .	Q.	н	. н	н	н	H	Н
6	a.C.	Н	, Н	н	н	н	H .
7	CI CI.	Н	н	н	н	н	н
8		Н	Н	н	н	Н	н
9	MeO .	н	н	Н	H	н	н
10	Q.	н	н	н	Н	н	Н
11	а ССОН	н	н	Н	н	н	н
12	В	н	н	н	н	н	н
13	Br OMe	н	н	н	н	н	н
14	Br F.	н	. H	н	н	H ·	н
15	Br. C.	Н	н	н	н	н	н
16	а он	н	н	н	н	н	н
17	G C	н	н	н	н	н	н
18	B	н	н	н	н	н	н
19	8	н	н	н	н	н	н

[0249]

【表175】

					表7のつづき1			
20	MeO	н	Н	н	н	н	. н	
21	O ₂ N	н	н	н	н	н	н	
22	MeO	н	н	Н	н	н	н	
23	8	H	н	Н	н	н	н	
24	Q.	Н	н	Н	н	н	Ĥ	
25		н	н	Н	н .	Н	. н	
26	CI Br OH	н	H .	Н	н.	Н	н	
27	NC OH	н	н	н	н	н	н	
28	F ₃ C OH	H	н	н	н	н	н	
29	CI CITY OH	н	н	н	н	н	н	
30	ОН	н	н	н	н	н	н	
31	Q.	н	н	н	н	н	н	
32	FQ	н	н	н	н	н .	н	
33	Br	н.	н	H	Н	н	н	
34	F ₃ C.	н	н	н	Н	н	H	
35	HO.	н	,H	н	н	н	н	
36	NC C	н	н.	н	н	Н	н	
37	32	н	н	н	н	н	н	
38	Mecoc.	н	Н	н	Н	Н	н	
39	- LO	н -	н	н	н	н	н	
40	Meo	н.	Н	н	н	н	н	

[0250]

【表176】

					3	表7のつづき2			
41	~°Q	Н	н	н	н	н	н		
42	~°Q.	н	н	н	н	Ħ,	н		
43	YOU.	н	. н	н	н	н	н		
44	LQ.	Н	н.	Н	н	н	Н		
45	ana	н	н	н	н	н	н		
46	O°Q.	н	н	Н	н	н	н		
47	a	н	н	H	н	н	н		
48		н	н	н	н	н	н		
49	9	н	н	н	н	н	н		
50	a?	н	н	н	Н	н	н		
˙ 51	Q.	H	н	н	н	н	н		
52	CH	н	н	н	н	н	н .		
53		н	H	н	н	Н	н		
54	9	н	н	н	н	Н	H		
55	9	н	н	н	н	н	н		
56	3	н	н	н	н	н	н		
57	F ₃ C	н	H	н	н	н	н		
58	F ₃ C	н	н	н	н	н	н		
59	a C	н	н	Н	н	н	н		
60	Q.	н	н	н	н	н	н		
61	<u>.</u>	н	н	н	н	н	н		

[0251]

【表177】

表70	~	~	4.	2
20 / U	3-3	٠,	=	. 7

62	F ₃ CO.	н	н	н	н	Н	н
63	Meo F.	н	` H	н	н	н	н
64	O ₂ N	н	н	н	н	н	н
65	O ₂ N	н	н	н	H	н	н
66	F	н	н	н	н	н	н
67	F ₉ CS	Н	н	н	н	н	н
68	a CC	н	н	н	н	н	Н
69	F ₂ HC	,H	н	н	н	н	н.
70	CL.	н	н	н	н	н	н
71	C NO ₂	н	н	Н	н	н	н
72	COOH	Н	H	н	н	Ĥ	н
73 .	Br COEI	н	н	н	н	н	н
74	4	н	Н	н	н	н	н
75	Ġ.	н	.Н	н	н	н	н
78	CI_CI	н.	н	н.	н	н	Н
77	NC.	н	Н.	н	н	Н	н
78	но	н	н	н	н	н	н
79	EtO.	Н	Н	н	н	н	н
80	O _{SM}	н	н	н	н	н	н
81		н	н	н	н	н	н
82 ·		н	н	н	н	н	н

[0252]

【表178】

	•				3	₹7のつ [•]	づき4
83	Br	н	н	н	н	н	н
84	F3C	н	Н	Н	н	н	н
85	HO	н	н	н	н	н	н
86	F.	н	Н	н	н	н	н
87	MeO Br	н	н	н	н	н	н
88	Med OEt	н	н	н	н	н	н
. 89	Mea	н .	н	. н	н .	н	Н
90	6	н	н .	н	н	н	н
91	O ₂ N CI	н	н	н	н	н	н
92		. н	н	н	н	н	н
93	O.	н	н	н	н	н	н
94	a	н	H	н	н	н	н
95	0.0.	н	 H	н	н	н	н
96	0.0.	н	н	н	. н	н	н
97	HO HO	н	н	н	н	н	н
98	HO GF3 CI	н	Н.	н	н	н	н
99	O ₂ N	н	Н	н	н	н	н
100	OMe OMe	н	н	н	н	н	н
101	EtO OEt	н	н	н	н	н	н
102	HO_O	н	н	н	н	н	н
103	MeO OMe	н	н	н	н	н	н

[0253]

【表179】

					3	そ 7のつつ	づき5
104	0.0.	н	н	н	н	н	н
105	мео Соон	н	н	н	н	н	. н
106	CI NO ₂	н	н	н	н	н	н
107	но ОН	н	н	н	н	н	н
108	Weath.	н	н	н	н	н	н
109	Eto	н	н	н	н	н	н
110	HOOC .	H	н	н	Н	н	н
111	HOCOMe	н	H.	н	H.	н	н
112	HO HO	H	Н	H .	н	н	н
113	F ₅ C	н	н	н	н	н	н -
114	OMe NO ₂	Н	н	н	н	н	н
115	Q	н	н	н	н	н	н
118		н	н	н	н	н	н
117	Ą.	н .	н	н	н	н	н
118	Q.L.	Н	н	н	н	н	н
119	Next.	н	н.	н	н	Н	н
120		н	н	н	н	H	н
121	Q.	н	н	н	н	н	н
122		н	н	Н	н	н	н
123	€ CoH	н	Н	н	н	н	н
124	NH	н	н	н	н	н	н

[0254]

【表180】

					菱	₹7のつつ	づき6
125	Q.	н	н	н	н	н	н
126		н	н	н	н	н	н
127	B	н	н	н	н	н	н
128	&	н	н	н	н	н	н
129	Ç.	н	н	н	н	н	н
130	HN	н	н	н	н	н	. н
131	West	н	н	Ĥ	Н	н	н
132		H,	н	н	н	. н	н
133	MeN	н	н	н	н	н	н
134	ua R	. н	н	н	н	Н	н
135 .	Mark Company	н	н	н	н	Н	н
136		н	н	н	н	н	н
137	N _e N _e	н	Н	н	Н	H	н
138	<u>8</u>	н	н	н	н	н	H
139	B	н .	н	н	н	н	н
140	Meq	н	H.	н	н	н	н
141	Merk	н	н	н	н	Н	н
142	Q.	н	н	н	Н	н	н
143	MeO	Н	н	н	Н	Н	н
144	WeQ.	н	н	Н	н	н	н
145	\	н	н	н	н	н	н

[0255]

【表181】

					3	見7のつ	づき7
146	Br	н	н	н	н	н	н
147	, h	Н	н	н	н	н	н
148		н	н	н	н	н	н
149	VOQ.	н	н	н	н	н	н
150	CD.	н	н	. н	н	н	н
151	óa.	н	н	н	н	н	н
152	Ġ.	н	н	н	Н	н	н
153	D.	н	н	н	н	н	н
154		н	н	н	н	н	н
155	Q	н	н	н	н	н	н
156	Q	н	н	н	н	н	н
157	OH	Н	н	H	н	н	н
158	O ₂ N OH	н	н	н	н	н	н
159	OH	н	Н	н	н	н	. н
160	С ОН	н	н	, н	н	н	н
161	FUCH	Н	н	н	н	н	н
162	ОН	н	Н	н	н	Н	н
163	CI NH ₂	. H	н	н	н	н	н
184	С	н	н	н	н	н	н
165	NH ₂	н	н	н	н	н	н
166	XX.	н	н	н	н	н	н

[0256]

【表182】

					表	そ7のつつ	がき 8
167	F ₃ CO OH	н	н	н	н	н	н
168	OMe	H .	н	н	н	н	н
169	ОН	н	Н	н	н	н	н
170	OEI	н	н	н	н	н	н
171	СООН	н .	н	н	н	н	Н
172		н	Н	н	н	н	н
173		н	н	н	H	н	н
174	[]	н	н	н	Н	H .	н
175	CN.	Н	н	н	н	н	Н
176	Cs.	н	H _.	н	н	н .	н
177	HN.N	н	н	н	н	н	н
178	a _{pt}	н	н	н .	н	н	н
179	900	н	н	H	н	н	н
180	a Colo	н	н	н	н	н	н
181	C.	н	н	н	н	н	н
182	A.	н	н	н	н	н	н
183	CL.	н	н	н	н	н	н
184	CN.	н	н	н	н	н	н
185	O.	н	н	. н	Н	н	н
186	OH.	н	н	н	CI	н	Н
187	O ₂ N OH	н	н	н	CI	н	н

[0257]

【表183】

					*	そ7のつづ	き9
188	MeO OH	н	н	н	CI	н	н
189	cı C	н	н.	Н	CI .	н	н
190	Br C.	н	Н	н	CI	н	н
191	O ₂ N	н	н	Н	CI	н	н
192	MeO	н	н	н	CI	н	Н
193	CI CI OH	н	Н	Н	CI	н	Н
194	M drish	Н	Н	н	CI	н	Н
195	8.	Н	Н	н.	CI.	н	Н
198	Q.	н	н	н	CI	H ,	н
197		н	н	н	CI	н	н
198	Br OH	н	н	н	CI	Н	н
199	a.	н	н	н	CI	н	н
200		н	н	Н	CI	Н	н
201	CI OH	. н	Ĥ	·CI	н	н	H
202	CI CH	H .	н	Н	ОМе	н	н
203	CI CI OH	н	н	н	COOMe	н	н
204			н	н	н	CI	н
205	Ch	н .	н	н	н	СООМе	н
208			н	Н.	н	н	. CI
207	CT OH	н	н	Н	OCF3	Н	Н
208	е С	н	н	COOMe	н	н	н

[0258]

【表184】

4					表7	ア のつづき	10
209	CI CH	н	н	H	CF3	н	н
210	CI OH	н	н	н	Me	н	н
211	CI OH	н	н	Н	F	н	н
212	COH.	н	Н	н	ОН	н	н
213	CT COH	н	Н	н	NO2	н	н
214	CI CH	н	Н	н	F	F	н
215	СТОН	, н	H	F	н	н	н
216	CI CI OM	н	Н	Me	н	н.	н
217	CI CI OH	н	н	н	CN	н	н
218	CI COH	H	н	Cl	н .	н	Η,
219	CI COH	. н	н	Н	OMe	н	н
220	CI OH	H	н	Н	COOMe	Н	Н
221	CI COH	н	Н	Н	н	CI	н
222	CI COH	н	н	Н	н	COOMe	н
223	а СОН	н	н	н	н	н	CI
224	CL COH	н	Н	н	OCF3	н	н
225	CI COH	н	н	COOMe	н	H	н
226	CI COH	н	н	н	CF3	н	н
227	CI CI OH	н	Н	н ,	Ме	н	н
228	CI OH	н	Н	Н	F	н	н
229	CT OH	Н	н	н	он	н	Н

[0259]

【表185】

寒	70	~	づき	1	1
-	, v.	_	73		- 1

230	CI COH	н	H	н	NO2	н	Н
231	CI COH	н	н	н	F	F	н
232	CI COH	н	н	F	н	н	н
233	CI COH	н	н	Me	н	н	н
234	CI COH	н	н	Н	CN	н	н
235	2	H	н	CI	н	н	н
236	8	н	, н	н	OMe	н	н
237	8	н	н	н	COOMe	н	н
238		. н	н	н	н	CI	н
239	2	н	н	н	. н	COOMe	н
240	2	н	Н	н	н	н	CI
241	2	н	н	н	OCF3	н .	н
242	2	н	н	COOMe	н	н	H _.
243		н	н	н	CF3	н	н
244	2	н	н	. н	Me	н	н
245	2	Ĥ	н	н	F	н	н
246	2	н	н	н	он	н	н
247	Q.	н	н	н	NO2	н	н
248	22220	н	н	н	F	F	н
249	2	н	н	F	н	н	н
250	2	н	н	Мө	H .	н	н

[0260]

【表186】

	表7のつづき						き12
251	Q.	н	н	н	CN	н	н
252	Q	н	н	CI	н	н	н
253	Q	н	н	н	OMe	H	н
254	Q	н	н	н	COOMe	н	н
255	Q	Н	н	н	н	CI	н
256	Q	, H	Н	н	H	COOMe	н
257	Q	Н	н	H	н	н	CI
258	Q	н	н	Н	OCF3	н	н
259	Q	H	н	COOMe	н	н	н
, 260	Q.	н	н	н	CF3	н	н
261	Q	н	н	н	Мө	Н	н
262	Q	н	н	н	F	н	н
263	0	н	н	н	он	н	н
264	Q	н	н	н	NO2	н	н
265	Q	Н	н	н	F	F	н
266	Q	н	н	F	н	н	н
267	Q	н	н	Me	. н	н	н
268	Q	н	н	н	CN	н	н
269	CI CI OH	н	н	н	н	н	COOMe
270	Cr Ci OH	н	н	н	н	F	н
271	СГСОН	H	н	н	н	н	F

[0261]

【表187】

					表7のつづき13		
272	CI CI OH	н	н	н	н	Me	н
273	CI CI OH	н	н	н	н	н	Me
274	Cr C1 OH	н	н	OMe	н .	н	н
275	CI OH	н	н	н	н	OMe	н
276	CI OH	н	н	н	н	н	OMe
277	CI CI OH	н	н.	CF3	н	н	н
278	CI CI OH	'н	н	H	н	CF3	н
279	CI OH	н	н	н	н	н	CF3
280	CI OH	, н	н	он	н	н	H
281	CI CI OH	Н	H _.	H	н	ОН	н
282	CIOH	н	н	н	н	н	ОН
283	CI CI OH	н	н	OCF3	н	н	н
284	CT CHOH	н	н	н	н	OCF3	н
285	CT CT OH	н	н	н	н	н	OCF3
286	CIOH	н	н	NO2	н	н	н
287	CI CI OH	н	Н.	н	н	NQ2	н
268	Cr Cr OH	н	н	н	н	н	NO2
289	CI CI OH	н	н	CN	н	н	н
290	СІСОН	н	н	н	н	CN	н
291	СТСТОН	н	н	н	н	н	CN
292	ОН	н	Н	Br	н	н	н

. [0262]

【表188】

					麦	7のつつ	うき14
293	CI CI OH	н	н	н	Br	н ′	н .
294	CI OH	н	н	н	н	Br	н
295	CI CI OH	н	н	н	Н	н	Br
296	CI OH	н	. Н	СООН	н	н	н .
297	CI CI OH	н	н	н	СООН	н	н
298	CI CI OH	н	н	н	н	соон	н
299	CI OH	н	н	н	н	н	соон
300	CI OH	н	н .	NHCOMe	н	н	н
301	CI CI OH	. н	н	H	NHCOMe	н	н
302	CI OH	н	н	н	н	NHCOMe	ı
303	CI OH	н	н	н	н	н	NНСОМ _е
304 ,	CI CI OH	н	н	SO2NH2	н	н	н
305 .	CI CI OH	н	н	н	SO2NH2	н	н .
306	CITOH	н	·н	н	н	SO2NH2	н
307	CICOH	н	н	Н	н	н	SO2NH2
308	CICH	н	H,	Ме	Ме	н	н
309	CI OH	н	н	Ме	н	Мө	н
310	СІДОН	н	н	н	Me	Ме	н
311	CI OH	н	Н	F	F	н	н
312	CI OH	н	н	F	н	F	н
313	CI OH	н	н	н	F	F	н

[0263]

【表189】

					麦	7のつ	づき15
314	CI CI OH	н	н	CI	CI	н	Н
315	CI OH	н	н	Cł	н	CI	н
316	CI CH OH	н	н	н	CI	CI	н
317	CT CH	н	Н	Мө	F	н	н
318	C CI CH	н	н	Me	CI	н	н
319	Cr Ci OH	н	н	Ме	ОН	н	н
320	CI OH	н	. н	Me	OMe	н	н
321	CI CII	Н	Н	F	Ме	н	н
322	CL CH OH	н	н	F	C l	н	н
323	Cr CI CH	н	н	F	ОН	Н	, н
324	cr Cr Cri	н	н	F	OMe	н	н
325	CI OH	н	н	CI	Ме	н	н
326		н	н	CI	F	Н	н
327		н	. н	CI	ОН	н	. Н
328	Ć! OB	н	н	CI	OMe	Н	н
329	CI COH	н	н .	н	H	H _.	COOMe
330	CICOH	н	н	н	н	F	н
331	СПОН	Н	н	н	н	н	F
332	CI COH	н	н	н	н	Me	н
333	a COH	н	н	н	н	Н	Ме
334	a COH	н	н	οМο	н	н	H .

[0264]

【表190】

					表	7のつづ:	き16
335	а ССОН	н	н	н	н	OMe	н
336	СІСОН	, н	н	н	Ĥ.	н	οМθ
337	CI COH	н	H .	CF3	н	н	н
338	CI COH	н	н	н	н	CF3	н
339	CICOH	н	н	н	н	н	CF3
340	CI OH	н	н	ОН	н	н	н
341	CI COH	н	н	н	н	ОН	Н
342	а ССОН	н	н	н	н	н	он
343	CI COH	н	н	OCF3	н	н	н
344	СІСТОН	н	н	Н	н	OCF3	н
345	CI OH	Н	н	н	н	н	OCF3
346 ,	CI COH	н	н.	NO2	н	н	н
347	CI COH	Н	н	н	н	NO2	н
348	ОН	н	н	н	н	н	NO2
349	а СТОН	н	н	ÇN	H	н	н .
350	CI CH	н	н	. н	н	CN	H
351	CI OH	н	н	н	н	н	CN
352	а ССОН	н	н	Br	н	н	н
353	CI COH	н	н	н	Br	н	н
354	CI OH	н	н	н	н	Br	н
355	↑ OH	н	н	н	н	н	Br

[0265]

【表191】

					麦	7のつつ	5き17
356	CI OH	. н	н	СООН	н	н	н
357	CI OH	н	н	н	COOH	н	н
358	CI OH	н	н	н	н	СООН	н
359	СІСОН	н	н	Н	н	н	СООН
360	CIOH	н	н	NHCOMe	н.	н	н
361	CICH	Н	Н	н ,	NHCOMe	н	н
362	CI OH	Н	н	H	н	NHCOM	•
363	CI OH	н	н	н	н	н	NHCOMe
364	CIOH	Н	н	SO2NH2	н	н	н
365	CI OH	н	' н	н	SO2NH2	н	н .
366	CI OH	н	н	н	н	SO2NH2	: . н
387	CI OH	. н	н	н	н	н	SO2NH2
368	CI OH	н	н	Me	Ме	н	н
369	CI COH	Н	н	Ме	н	Me	н
370	СПОН	н	н	н	Ме	Ме	н
371	а	н	н	F	F	н	н
372	СПСОН	Н	н	F	н	F	н
373	CICOH	Н	н	н	F	F	н
374	CICOH	н	н	Cl	CI	н	н
375	а	н	н	CI	н	CI	н
378	OH	н	н	н	Ci	CI	H

[0266]

【表192】

					麦	7のつ:	づき18
377	CI OH	Ĥ	н	Ме	F	н	н
378	CICOH	н	н	Ме	CI	н	н
379	CIOH	н	н	Ме	ОН	н	н
380	CI COH	н	н	Me	OMe	Н	н
381	CI COH	н	н	F	Ме	н	н
382	CIOH	н	н	F	CI	н	н
383	CI COH	н	н	F	он	н	н
384	CI COH	н	н	F	OMe	н	н
385	CICOH	н	н	CI	Ме	н	н
386	а	н	н	CI	F	н	н
387	CIOH	н	н	CI	он	H	н
388	CICH	н	н	CI	OMe	н	н
389	2	H	н	H	н	н	COOMe
390	&	н	н	н	н	F	н
391	2	н	н	н	н	н	F
392	Q	· H	н	Н	н	Me	н
393	2 2 2	н	н	н	н	н	Ме
394	Q.	н	н	OMe	н	н	н
395	88	н	н	н	н	ОМе	н
396	2	н	н	н	н	н	OMe
397	8	н	н	CF3	н	н	н

[0267]

【表193】

	•				· 麦	・表7のつづき19				
398	Q	н	н	н	н	CF3	н			
399	Q.	, H	н	н	н	н	CF3			
400	Q.	н	н	ОН	н	н	н			
401	8	н	н	н	н	он	н			
402	Q.	н	н	н	н	н	ОН			
403	&	н	н	OCF3	н	н	н			
404	8	н	н	н	н	OCF3	н			
405	8	н	н	. н	н	• н	OCF3			
408	Q.	н	н	NO2	н	н	н			
407	8	н	н	н	н	NO2	, н			
408	Q.	н	н	H	н	н	NO2			
409	Q	н	н	CN	н	н	н .			
410	2	Н	н	н	н	CN	н			
411	Q.	н	н	н .	н	н	CN			
412	2	н	н	Br	н	н	н			
413	Q.	н	н	. н	Br	н	н			
414	8	н	н	н	н	Br	н			
415	€.	н	н	н	н	н	Br			
416	88889	Н	н	соон	н	н	н			
417	8	н	н	н	COOH	н	Н			
418	£.	н	н	н	н	СООН	н			

[0268]

【表194】

						表7のこ	づき20
419	8.	Н	н	н`	н	н	COOH
420	Q.	н	н	NHCOMe	н	н	н
421	2	н	н	н	NHCOMa	н	н
422	\mathcal{Q}	н	н	н	н	NHCOMe	
423	Q.	н	н	н	н	. н	NНСОМе
424	Q.	н	н	SO2NH2	Н	н	н
425		н	н	н	SO2NH2	н	н
426	Q.	н	н	н	н	SO2NH2	н
427	Q.	H	н	н	н	н	SO2NH2
428	Q.	н	н	Me .	Me	н	н
429	Q.	н	н	Me	н	Me	н
430	2	н	н	н.	Ме	Ме	н
431	Q.	н	н	F	F	н,	н
432		н	н	F	, н	F	н
433	Q.	н	н	н	F·	F	н
434	&	н	н	CI	CI	н	Н
435	&	Н	н	CI ·	н	CI	н
436	&	н	н	н	CI	Cł	. н
437	2	н	н	Me	F	н	н
438	Q.	н	н	Me	CI	н	н
439	8	н	н	Me	он	н	н

[0269]

【表195】

					表	7のつづき	§21
440		н	. Н	Ме	OMe	H	н
441	8	н	. Н	F	Me	Н	н
442	Q.	Н	н	F	CI	н	н
443	8	Н	н	F	ОН	н	н
444	Q .	н	н	F	ОМе	Н	н
445		н	н	CI	Мө	Н	н
446	· Q.	H	H	CI	F	Н	н
447	Q.	н	н	CI	ОН	н	н
448	\mathcal{Q}	н	н	CI	OMe	н	н
449	Br OH	н	н	CI	н	н	н
450	Br OH	Н	Н	н	OMe	Н	Н
451	Br	Н	н	н	COOMe	н	н
452	Br	н	н) н	н	Cl	н
453	Br	н	н	. н	н	COOMs	н
454	Br	н	н	н	н	н	CI
455	Br	H .	Н	н	OCF3	н	н
456	Br	н	Н	COOMe	н	Н	н
457	Br	H	H	н	CF3	Н	Н
458	Br	н	н	н	Мө	Н	Н
459	Вг	н	Ħ	н	F	н	н
480	BL COH	н	н	н	ОН	н	н

[0270]

【表196】

					表	7のつづ	き22
461	Вг	я	н	н	NO2	Ħ	н
462	Вг	н	H.	н	F	F	н
463	Br	H	. н	F	н	н	н
464	Br CH	н	н	Me	н	Н	н
465	Br	н	н	н	CN ·	н	н
466	Mar	н	н	CI	н	н	н
467	Meli	. н	Н	H	ОМе	н	н
468	MeH.	н	н	н	COOMe	н	н
469	Men	н	н	н	н	CI	н
470	MeN.	н	н	H	н	COOMe	н
471	Ment	н	н	н	н	н	CI
472	MeN	н	н	н	OCF3	н	н
473	Men.	н	н	COOMe	н	н	н
474	Method	н	н	н	CF3	н	н
475	Men.	н	н	н	Me	н.	н
476		н	н	н	F	н	н
477	ment .	н	н	н	ОН	н	н
478	went .		н	н	NO2	н	н
479		н	н	н	F	, F	н .
480	WEIG C.	н	н	F	н	н	н
481	Math.	н	H	Me	н	н	н

【0271】 . . . 【表197】

					表	7のつづき	23
482	Meli-	н	Н	н	CN	н	н
483	S.	н	н	CI	н .	н	н
484	Q.	н	н	н	OMe	н	н
485	B	н	н	н	COOMe	н	н
486	8.	н	н	н	н	CI	н
487		н	н	Н	н	COOMe	н
488		н	н	н	н	н	CI
489	Θ	н	н	н	OCF3	н	н
490	8	н	н	COOMe	н	н	н
491	8	н	н	н	CF3	н	Н
492		н	н	н	Me	н	н
493	9	н	н	н	F	. Н	н
494	A.	н	н	н	ОН	н	н
495	2	н	н	H	NO2	н	н
498	8	н	н	н	F	F	н
497	8	н	н .	F	н	н	Н
498	8	н	н	Me	н	H	н
499	8	н	н	н	CN	н	Н
500	CI CI ON	, н	Ме	н	н	н	Н
501	CI COH	н	Ме	н	н	н	Н
502		н	Me	Н	· н	н	н

[0272]

【表198】

表7のつづき24

503 H Me H H H

[0273]

表 8 は、X=-CS-、q=0、r=0、かつ Y=- (R^4) C=C (R^5) -で表される化合物の好適な具体例である。

【表199】

X = -CS-, q = 0, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-

丰	Ω
≤ X	u

cmpnd NO.8-	R1-(CH2)p	R2	R3	R4	R5	R6	R7
1	CI	Н	н	н	Н	н	Н
2	CI	н.	н	н	CI	н	н
3	Q.	н	н	н	н	н	н
4 .	Q.	н	н	н	CI	н	н
5	Q.	н	н	н	н	Н	н
6	a.C.	н	н	н	н	. H	н
7	CI CI	н	н	н	н	н	н
8	9	н	н	н	н	н	н
9	MeO	н	н	н	н	. н	н
10	Q	н	н	н	н	н .	Н
11	CI COH	н	н	н	н	н	: H
12	ВІ	Н	н ·	н	н	н	н
13	Br	н	н	н	Ĥ	н	• н
14	Br F.	н	н	н	н	н	н
15	Вг	н	Н.	н	н	н	н
16	ССТОН	н	н	н	н	н .	н
17	CC A	н	н	н	н	н	н
18	Make	н	н	н	н	н	н
19	8	н	н	н	н	н	н

[0274]

【表200】

	•				表	表8のつづき1		
20	MeOOH	н	Н	н	н	н	Н	
21	O ₂ N	н	Н	н	н	н	н	
22	MeO .	н	н	н	н	н	н	
23	8	н	н	н	н	н	н	
24	Q	н	Н	н	н	н	н	
25		н	н	н	н	н	н	
26	CI OH	Ĥ	н	н	н	, H,	н	
27	NC COH	н	н	н	н	н	н	
28	F _S C CON	н	н	н	н	н	н	
29	CL2 OH	Н	Н .	н	н	Н	H.	
30	CI OH	н	н	н	н	н	н	
31	Q.	н	н	н	н	Н	н	
32	5 Q	н	H	н	н	н	н	
33	Br	н	н	н	н .	н	н	
34	F ₃ C	н	н	н	н	н	н	
35	но	н	н	н	н	н	н	
36	NC C	н	н	н	H	·н	н	
37	. S. C.	н	н	н	н	н	н	
38	Me000C	н	н	н	н	Н	н	
39	-ha	н	н	н	н	н	н	
40	Mea	н	н	н	н	н	н	

[0275]

【表2.01】

		•			3	₹8のつ	づき2
41	~°Q	н	н	н	н	н	н
42	~°Q.	н	H	н	н	Н	н
43	YOU.	н	н	н	н	н	н
44	Ja.	н	н	н	н .	Н	н
45	aa	н	н	н	. н	н	н
46	O'Q.	н	н	н	Н	н	н
47	a	н .	H	Н	Н	Н	Η,
48	TIQ.	н	н .	H	н	H,	н
49	9	н	н	н	н	н	н
50		н	н	н	Н	н	н
51	Q.	н	н	н	н	Н	н
52	Ç.	н	Н	н	н	н	н
53		н	н	н	н	Н	н
54	?	н	н	н	н	н	н
55	9	н	Н	н	н	н	н
58	3	н	н	н	н	н	н
57	F ₃ C	н	н	н	н	н	н
58	cr F	н	н	н	н	н	н
59		н	н	н	н	н	н
60	Q.	н	. Н	н	н	н	н
61	<u>.</u>	н	н	н	н	н	н

[0276]

【表202】

					表	8のつつ	5き3
62	F3C0 .	н	н	H ,	н	н	. н
63	MeO F.	н	н	н	н	н	н
64	O ₂ N F.	н	н	н	н	н	Н
65	0 ₂ N	н	н	н	н	н	н
66	F.	н	н	H	н	н	н
67 .	FaCS.	н	Н	н	н	н	н
68	CI CI	н	. н	н	Н	Н	н
69	F ₂ HC .	,	н	н	н	н	н
70	QF.	н	н	н	н.	н	н
71	NO ₂	н	. Н	н	H	н .	н
72	COOH	н	Н	н	н	Н	н
73	Br	н	н	н	н	н	н
74	A.	н	н	н	. н	н	н
75	Ġ.	н	н	H .	H	н	H.
76	CI CI	н	Н	н	н	н	н
77	NC .	н	H,	.	н	н	н
78	но	н	Н	н	н	н	н
79	EIO	н	Н	н	н	н	н
80	O ₂ N	н	н	н	н.	н	н
81		н	н	н	н	н	н
82	P.	н	н	н	н	н.	H

[0277]

【表203】

	•				3	夏 8のつ	づき4
83 .	B	н	н	н	н	н	н
84	F ₃ C F	н	н	н	н	н	н
85	HO.	н	н	н	н	н	н
86	F.	н	·H	н	н	н	н
87	MeO.	н	н	н	н	н	н
88	Mod OEI	ļН	н	н	н	н	н
89	MeO	н	H 3	н	Н.	Ĵн	Н
90	\$	н	н :	н	н	н	н
91	O ₂ N GI	н	н	н	н	н	н
92	**************************************	н	н	н	н	н	н
93	D.	н	н	н	н	н :	н
94	* 0.	. н	н	н	н	Н	. н
95	0.0	. н	н.	н	н	н	н
98	0.0.	н	н	H·	н	н	н
97	Но Но	Н	н	н	. н	н	н
98	Č.	н	н	н	н	н	н
99	0 ₂ N	н	н	н	н	н	н
100	OMe OMe	н	н	н	н	н	н
101	OEI .	н	н	.н	н	н	н
102	HO~O	н	н	н	н	н	н
103	NeO OMe	н	н	н	н	н	н

[0278]

【表204】

					表	₹8 のつ つ	づき5
104	0.11.	н	H	н	н	н	н
105	Med COOH	н	н	н	н	н	н
106	CI NO2	н	н	н	н	н	н
107	но ОН	н	н	н	н	н	н
108	West Company	Н	H .	н	н	н	н
109	EtO	н	н	н	н	н	н
110	HOOC	н	н	. н	н	н	H.
111	но	н	н	н	н	н	н
112	HO HO	н	н	н	н	. Н	н
113	F ₃ C CF ₃	н	н	н	H	н	н
114	OMe NO ₂	н	н	н	н	н	н
115	£.	н	н .	н	н	н	н
116	u ex	н	н	н	н	н	н
117	Q.	н	н.	н	, н	н	н
118	Q.L.	н	н	н	н	н	н
119	net A	н	н	н	н	н	н
120		н	Н	н	н	н	н
121	£ 0; 0;	н	н	н	н	н	н
122		н	н	н	н	н	н
123	От	н	н	н	н	н	н
124	NH.	н	н	н	н	н	н

[0279]

【表205】

					妻	₹8のつつ	づき6
125	Q .	н	н	н	н	н .	н
126	Hall .	н	н	H	н	н	н
127	B	н	н	н	н	н	, Ķ
128	&	н	н	н .	н	. н	н
129	Ç.	н	н	Н	н	н	н
130	HHQ.	H .	Н,	н	н	н	н
131	Neil D	2 H	н	н	·H	н	H
132		н	н	н	н	н	Н
133	Men .	н	н	н	н	н	н
134	New Co.	н	Н	н	н	н	н
135	Mail	н	H	н	н	Н	н
136 ·	A .	н	Н	н	н	н	Н
137	ON.	н	н	Н	н	н	н
138	3	н	н	н	н	н	H
139	B	н	н	н	н	Н	Н
140	Maq	н	Н	н	н	н	н
141	Men	н	Н	н	н	H	н
142		н	Н	H	н	н	Н
143	Med	н	н	н	н	н	н
144	No.	н	н	н	н	н	Н
145		н	н	Н	H	н	н

[0280]

【表206】

				•	表8のつづき7				
146	Br.	H	н	н .	н	н	H		
147	N.C.	н .	н	H	н	н	н		
148		н	н	н	н	н	н		
· 14 9	200.	H	н	н	н	н	н		
150	٢٠٠٠	н	н	н	н	н	н		
151	óa	н	н	н	н	н	н		
152	Ġ.	н	н	н	н	н	H		
153		н	н	н	н	н	н		
154	0~~	н	н	н	н	н	н		
155	Q	н	н	H	н	н	н		
158	Q.	н	н	н	н	н	н		
157	, COH	н	н	н	н	н	н		
158	O ₂ N OH	н	·H	н	н	. н	н		
159	ОН	н	н	н	н	н	Н		
180	ОН	н	н	н	н	н	н		
161	FUCH	н	н	н	H _.	Н	н		
162	, ton	H	н	н	н	Н	н		
163	CI NH2	н	н	н	H	н	н		
164	CCOH.	н	н	н	н	н	Н		
185	CNH ₂	н	н	н	н	н	н		
168	→	н	н	Ĥ	н	н	Н		

[0281]

【表207】

				•	表	8000	5き8
167	F ₃ CO OH	н	н	н	н	н	н
168	OMe	н	н	н	н	н	н
169	OH OH	. н	н	н	н	н	н
170	OH OE1	н	н	н	н	н	н
171	СООН	н	н	н	н	н	Н
172	₹aн	н	н	н	н	н	Н
173		н .	н	н	н	, н :	Н
174	5×	н	н	н	н	н	н
175		н	н	н	н	н	н
176	51.	Н	н	н	н	H	Ħ.
177	HN.N	н	H	н	н	н	н
178 ·	at .	н	н	н	н	н	н
179	30	н	н	н	н	н	н
180	a Colon	н	н	н	н	н .	н
181	\$\frac{1}{2}	н	н	н	н	н	Н
182	A	н	н	н	н	н	н
183	C.	н _.	н	Н	н	ų	н
184	Ů.,	н	н	н	н	Н	н
185	10.	н	н	н	н	н	н
186	CITOH	н	н	н	Cl	н	н
187	ОН	н	н	н	CI	н	н

[0282]

【表208】

					表8	3のつづき	<u></u> 9
188	Med	н	н	н	CI	н	н
189	c1	н	н	н	CI	H	н
190	Br	٠Н	н	н	CI	н	Н
191	02N	н	н	н	CI	H	н
192	мео	н	н	н	CI	. н	н
193	CI OH	н	н	н	Cl	н	Н
194	Mens	H *.	н	. н	CI	Н	н
195	8	н	н	н	CI	Н	Н
196	Q	н	н	н	CI	H	Н
197	Q	н	н	н	CI .	Н	H
198	Вг ОН	н	н	. н	CI	Н	H
199	Q.	н	н	н	CI	Н	н
200		н	H	н	CI	н	н
201	сг ОН	н	H	Cl	Н	н	Н
202	CI OH	н	н	н	ОМе	Н	Н
203	CI OH	н	Н.	н .	COOMe	н	Н
204	CI CI OH	н	Н	н	н	CI	Н
205	CI CI OH	н	н	н	Н	COOMe	н
208	CI CI OH	н	н	н	н	н	CI
207	CI COH	н	н	н	OCF3	н	н
208	CIOH	н	н	СООМе	н	H	н

[0283]

【表209】

					表8のつづき10				
209	CI OH	н	н	н	CF3	н	н		
210	GI CIH	н	н .	Н	Мө	н	н		
211	CI OH	н	н	н	F	H.	н		
212	CI CH	H	н	н	он	н	н		
213	CI OH	H	н	н	NO2	н	H		
214	CI OH	н	н	н	F	F	н		
215	CT OH	· H	н	F	н	н	Н		
216	CI CI OH	н	H	Me	н	н	H		
217	CI CI OH	н	Н	н	CN	н	н .		
218	CI OH	н	Н.	CI	н	Н	н		
219	a COH	.	Н .	Н	OMe	Н	H		
220	сі С	н	н	н	COOMe	н	H		
221	CITOH	H	н	н	н	CI	Н		
222	CICOH	н	н	н	н	COOMe	H		
223	G OH	н	н	н	Н	н	Cl		
224	CI COH	н	H	н	ocf3	н	н		
225	CI COH	н	Н	COOM	н	H	Н		
226	CITOH	н	н	н	CF3	н	н		
227	CICOH	н	н	н	Me	н	H		
228	CICOH	н	н	Н	F	н	Н		
229	CI COH	н	н	н	ОН	н	н		

[0284]

【表210]

				教	のつつ	\$11
CI OH	н	н	н	NO2	н	н

230	CI COH	н	н	н	NO2	н	H
231	CI OH	н	н	н	F	F	H
232	CIOH	н	н	F	н	н	н
233	a COH	н	н	Мә	н	н	н
234	CITOH	H ·	н	н	CN	Н	Н
235	Q.	н	н	CI	н	н	H
236	Q	н	н	н	ОМе	н	Н
237	\mathcal{Q}	н	Н	н	COOMe	н	H
238	2	н	н	н	Н	CI	Н
239	Q	Ĥ	н	Н	H	GOOMe	H
240	Q.	н	н	Н	н	н	Cl
2,41	\mathcal{Q}	н	н	Н	OCF3	н .	Н
242	Q.	н	Н	COOMe	н	н	Н
243	Q.	Н	н	н	CF3	н .	н
244	Q.	Н	н٠	н	Me	н	Н
245	Q	Н	н	. н	F	н	Н
246	Q	н	н	н	ОН	н	Н
247		Н	н	н	NO2	н	н
248	Q.	н	Н	н	F	F	Н
249	2	н	н	F	н	н	н
250		н	н	Me	н	н	н

[0285]

【表211】

					表	Bのつう	き12	
.251	Q.	н	н	н	CN	Н	н	
252	0	н.	н	Cì	н	н	н	
. 253	Q	н	н	н	OMe	н	н	
254	Q	н	н	н	COOMe	н	н	
255	Q	н	н	н	н	Cł	H	
256	Q	н	н	н	н	COOMe	н	
257		н	н	н	н .	н	CI	
258	Q	н	.	Н	OCF3	н	н	
259	Q	н	н	GOOMe	н	н	н	
260	Q	н	н	н	CF3	н	н	
261	Q	н	н	н .	Me	Н	н	
262	Q	н	н	н	F	н	н	
263	Q	н.	н	н	ОН	н	н	
264	Q	н	н	н.	NO2	н	н	
265	Q	н	н	н	F	F	н	
266	Q	н .	н	F	н	н	н .	
267	Q	н	н	Мө	H .	н	н	
268	Q	н	н	н	CN	н	н	
269	CI COB	н	н	н	н		еМООЭ	
270		н	н	н	н	F	н	
271	Çi Oli	н	н .	Н	н	н	F	

[0286]

【表212】

					袭8	3のつづき	§ 13
272	GI CI OH	н	н	н	н	Me	н
273	CI OH	н	н	н	н	н	Me
274	CI CI OH	н	Н	ОМв	н	н	н
275	CI CI OH	н	н	н	н	OMe	н
276	CI CI OH	н	Н	н	н	н	OMe
277	CI CI OH	н	н	CF3	н	н	н
278	Cr CI OH	н	н	н	H∢	CF3	H
279	CI OH	н	н	н	н	н	CF3
280	CI OH	H	н	ОН	н	н	н
281	CI OH	н	н	н	н	ОН	н
282	CI OH	Н	Н	н	н	H	ОН
283	CI OH	н	н.	OCF3	н	н	н
284	CI CI OH	н	н	н	н	OCF3	н
285	CI OH	н	н	н	н	H	OCF3
286	CI CI OH	н	н	NO2	н	H	н
287	CI OH	н	Н,	н	н	NO2	н
288	CI OH	н	Н	H	н	н	NO2
289	GI OH	н	н	CN	н	н	Ĥ
290	G OH	н	н	н	н	CN	н
291	CI CH	н	н	н	н	н	CN
292	CHOH	н	H	Br	н	н	н

【0287】

				表8のつづき14			
293	GI CI CI	н	н	H	Br	Н	H .
294	CI CI OH	н	н	н	н	Br	Н
295	CI CI OH	н	н	н	н	н	Br
296	CI OH	н	н	соон	н.	н	н
297	CT OH	н	н	Н.	соон	н	H
298	G CH	н	н	н	н	COOH	н
299	СІСІОН	Н	٠Н	н	н .	H	СООН
300	CI OH	Н	н	ИНСОМв	н	н	н
301	CT OH	н .	н	н	NHCOMe	н	н
302	GI OH	н	н	н	н	NHCOMe	
303	СІОН	H	н	н	Н	н	NHCOMe
304	CI CI OH	н	н	SO2NH2	н	н	Н
305	CI OH	н	н	н	SO2NH2	н	Н
306	CI OH	н	н	Н	н	SO2NH2	Н
307	CI CI	н	. н	н	н	Н	SO2NH2
308	CI COH	н	н	Мө	Мө	н	н
309	a di	н	н	Me	н	Мө	н
310	GI OH	н	н	н	Ме	Мө	н
311	, C C C C C C C C C C C C C C C C C C C	н	н	F	F	н	н
312		н	н	F	н	F	н
313	G CON	н	н	н	F	F	н

[0288]

【表214】

.43

	20				表8のつづき15				
314	ci Ci	н	н	CI	CI	Н	н		
315	ci ci	н	н	Cl	н	CI	н		
316	CI CI OH	н	н	н	Cl	CI	н		
317	CI CI OH	н	н	Me	F	н	Н		
318	cr Ct	н	. H	Me	CI	н	н		
3,19	CI CI OH	н	н	Me	он	н	н		
320	CI CI OH	H	н	Me	OMe	н	н		
321	CT CT OH	н	н	F	Ме	н	н		
322	CI CI CH	н	н	F	CI	н	н		
323	CI CI OH	н	н	F	он	н	. н		
324	CI CI CIH	н	н	F	OMe	H	н		
325	CI CHOH	н	н	CI	Me	. Н	н		
326	CI CI OH	н	н	Ci	F	н	н		
327	CI CI OH	н	н	CI	он	н	н		
328 ·	CI CI OH	н	н	CI	OMe	н	н		
329	CI OH	н	Н.	н	н	н	COOMe		
330	CICH	н	н .	н	Н	F	н		
331	a Coh	н	н	н	н	H	F		
332	CH OH	н	н	н	н	Мө	н		
333	CI CH	н	н	н	H	н	Ме		
334	ОН	н	н	ОМв	н	н	н		

[0289]

【表215】

					表8のつづき16			
335	CI COH	н	. н	н	н	ОМө	н.	
336	CI COH	н	н	н	н	н	OMe	
337	CI OH	н	н	CF3	н	н	н	
338	CI COH	н	н	н	н	CF3	н	
339	CICOH	H .	н	н	н	H	CF3	
340	CI COH	н	н	· OH	н	н	н	
341	CI COH	н	н	н	н	ОН	н	
342	CI OH	н.	Н	Н	н	н	ОН	
343	CICOH	н	н	OCF3	н	н.	н	
344	CI OH	н	н	н	н	OCF3	. н	
345	CI COH	Н	Н	н	н	н	OCF3	
346	CICOH	н	н	NO2	н	Н	Н	
347	CI COH	н	н	н	н	NO2	н	
348	CICOH	н	H	н	н	н	NO2	
. 349	CI COH	н	н	CN	н	н	Н	
350	CI COH	н	н	н	н	CN	н	
351	CICOH	н	н	н	Н	н	CN	
352	CICOH	н	н	Br	Н	н	н	
353	CICOH	н	H	Н	Br	н	н	
354	CI COH	н	н	н	Н	Br	н	
355	ОН	н	. н	н	н	Н	Br _.	

[0290]

【表216】

					表8のつづき17			
356	CICOH	н	н	соон	н	н	н	
357	CITOH	н	н	н	соон	н	н	
358	CT COH	. н	H	н	н	соон	н	
359	CI CI OH	н	H	н	н	н	СООН	
360	CICOH	н	н	NHCOMe	н	н	н	
361	СПОН	н	н	Н	NHCOMe	н	н	
362	CICOH	н,	. н	Н	н	NHCOM		
363	CI OH	н	Н	н	н	н	NHCOMe	
364	CICOH	н	Н	SO2NH2	н	н	н	
365	CI COH	н	н	н	SO2NH2	н	н	
366	CI OH	н	н	н	н	SO2NH2	н	
367	CI CI OH	н	н	н	н	Н	SO2NH2	
368	CI COH	н	н	Мо	Mė	н	H ;	
369	CI COH	н	Н	Me	н	Me	н	
370	CI COH	н	н	н	Me	Мө	н	
371	CI OH	н	Н	F	F	н	н	
372	CI COH	н	Н	F	н.	F	н	
373	CI OH	н	н	н.	F·	F	н	
374	CI OH	н	н	Ci	CI	н	н	
375	СІ	н	н	Cł	н	CI	н	
376	C COH	н	н	н	CI	CI	н	

[0291]

【表217】

					変8のつづき18			
377	СІСОН	н	н	Me	F	н	н	
378	CI COH	н	н	Ме	CI	н	н	
379	CI COH	н	н	Ma	ОН	н	н	
380	CICOH	н	н	Me	ОМе	н .	н	
381	CI COH	н	н	F.	Me	н	н	
382	CI COH	н	н	F	CI	н	н	
383	СГОН	н	, н	F	ОН	н	` H	
384	CITOH	н	н	F	ОМе	н	н	
385	CI COH	н	н	Cl	Me	н	н	
386	CI COH	н	н	Cl	F	н	н	
387	CI COH	н	н	CI	он	' н	н	
388	CI COH	H	н	Cl	OMe	н	н	
389	2	н	н	Ħ	н	н	СООМо	
390		н	н	н	н	F	н	
391		н	н	н	н	H	F	
392	2	н	н	н	н	Мо	Н	
393	2	н	н	н	. н	H .	Мө	
394	2	н	н.	OMe	H	. н	н	
395	8	н	н	н	н	ОМе	н	
398	8	н	н	н .	н	н	ОМе	
397	8	н	н	CF3	н	н	н	

[0292]

【表218】

	•		表8のつづき						
398		н	н	н	н	CF3	н		
399		н	н	н	н	н	CF3		
400	Q	н	н	он	н	н ·	∙н		
401	Q.	н	.	н	н	он .	н		
402	8	н	н	н	н	н	ОН		
403	Q.	Ħ,	н	OCF3	н	н	н		
404	8	н	н	н	н	OCF3	н		
405	8	н	н	н	н ′	н	OCF3		
406	8	н	н	NO2	н .	н	н		
407	2	н	н	н	н	NO2	Н		
408	8	н	н	н	н	н	NO2		
409	Q.	H	н	CN	н	н	H		
410	8	н	н	н	н	CN	H		
411	2	н	н	Н	н	н	CN		
412	8	н	H _.	Br	н	Н	. н		
413	2	н	H,	н	Br	н	н		
414	8	н	н	Н	Н	Br	н		
415	2	н	н	н	Н	н	Br		
416	2	н	н	соон	н	н	н		
417	8	н	н	н	соон	н	н		
418		н	н	н	H	СООН	н		

[0293]

【表219】

表8のつづき20

419	8	н	н	н	н	Н	соон
420	Q.	н	н	NHCOMe	н	н	н
421	Q.	. H	н	н	NHCOMe	н	н
422	Q.	н	н	н	н	NHCOM ₀	
423	Q.	н	н	н	н	н	МООНИ
424	8	Н	н	SO2NH2	Н	H	н
425	&	Н	н	н	SO2NH2	. н	н
426	Q.	н	н	н .	н	SO2NH2	н
427	8	н	н	н	н	н	SO2NH2
428	8	н	н	Ме	Me	н	н
429	8	Н	н	Mo	н	Мо	н
430	Q	н	н	, H	Ме	Me	Н
431	2	н	н	F	F	н	н
432	2	н	H'	F	• н	F	н
433	8	н	н	н	F	F	ห
434	8	н	H.	CI	Cl	н	н
435	2	H	н	CI	н	Cl	н
436	8	н	н	н	Cl	CI .	н
437	988889 9	н	н	Ме	F	н	н
438	2	н	н	Mo	CI	н	н
439	8	н	н	Me	ОН	н	н

[0294]

【表220】

					表	3のつづき	§21
440	Q.	Н	Ή	Мө	OMe	н	Н
441	\mathcal{Q}	н	н	F	Ме	н	н
442	Q.	н	Н	F	Cl	н	н
443	8	н	н	F	ОН	н	н
444	Q.	н	н	F	OMe	н	н
445	2	н	н	CI	Me	H ^r	Н
448	8	Н	н	CI	F	н	н
447	Q.	н	H	Cl	ОН	• н	н
448	2	н	н	, CI	OMe	ң	н
449	Вг	н	Н	CI	н	н	н
450 .	Br	н	н	н	OMe	Н	н
451	Br	н	н	н	СООМе	н	н
452	Br OH	н	н	н	н	Cl	н
453	Br CH	н	н	н	н	COOMe	н
454	BrOH	н	н	н	н	н	CI
455	Br	н	н	н	OCF3	н	н
456	Br	н	н	COOMe	н	н	н
457 ·	Br OH	н	н	н	CF3	н	н
458	BrOH	н	н	н	Ме	Н	Н
459	Br OH	н	Н	н	F	н	н
460	ВСОН	н	н	н	он	н	н

[0295]

【表221】

表8のつづき	£22

461	Вг	н	н	н	NO2	Н	н
462	Вг	н	н	н	F	F	н
463	Вг	н	н	F ·	Н	н	н
464	Вт	н	н	Me	н	н	н
465	Вг	H	н	н	CN	н	н
466	MeH.	н	' н	Cl	н	н	Н
467	MeN.	н	н	н	OMe	н	н
468	MeN	н	н	н	COOMe	н	н
469	Man .	н	H	н	н	CI	н
470	New C	н	н	н	н	COOMe	н
471	Men	н	н	H	н .	н	CI
472	Math.	н	н	Н	OCF3	н	Н
473	Met 2.	н	н	COOMe	н	н	н
474	MeN	н	н	Н	CF3	н	н
475	Men 2.	н	н	н	Mo	н	н
476	MeN .	н	. н	н	F	н	н
477	Net	н	н	н	ОН	н	Н
478	Mel Q	н	н	Н	NO2	н	Н
479	La Company	н	н	н	F	F	Н
480	Met .	н	н	F	н	н	н
481	McFL.	н	н	Me	н	н	н

[0296]

【表222】

					表8	のつづき	23
· 482	Men	н	н	н	CN	н	н
483	8.	н -	н	CI	н	н	н
484	B.	н	Н	н	oMo .	н	н
485	D.	н	н	н	COOMe	н	н
488	8	н	н	н	н	CI	H
487		H	н	н	н	COOMe	н
488	B.	н	н	H ,	н	Н	CI
489	B.	н	н	н	OCF3	н	н
490	A.	н	н	COOMe	н	н	н
491	A.	н	H	н	CF3	н	н
492	8	н	Н	н	Ме	н	н
493	8	н	н	• н	F	н	H
494	8	н	н	н	он	н	н
495	A.	н	. н	н	NO2	Н	Н
496	B	н	н	н .	F	F	Н
497	<u>Q</u>	н	н.	F	н	н	н
498		н	н	Me	н	н	н
499	8.	н	н	н	CN	н	Н
500	CI CI OH	н	Ме	н	н	н	Н
501	CT OH	н	Мө	н	н	Н	Н
502		н	Ме	н	н	н	Н

[0297]

【表223】

表8のつづき24

503 H Me H H H

[0298]

本発明においては、ピペリジン化合物の薬学的に許容される酸付加体も含まれる。かかる酸として、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、炭酸等の無機酸、又はマレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸等の有機酸が挙げられる。

[0299]

[0300]

本発明の、式(I)で表わされる化合物は、光学活性炭素を含むことができる ため、ラセミ体及び可能なすべての光学活性体も含まれる。

[0301]

式(I)で表される化合物の R^3 が水素の場合、式(I)で表される構造は、下記式(I I)で表される構造と区別することはできず、同一の化合物である。従って本発明は、 R^3 が水素の場合には、式(I)と式(I I)の両方の構造を

含む。

[0302]

【化3】

式(I)で表される化合物は、以下に示す一般的製造法のいずれかにより製造可能である。

[0304]

〈製造法1〉

式(III)

【化4】

[0305]

 $(R^2, R^3, X, q, r, Y, R^6$ 及び R^7 は、式(I)においてそれぞれ定義されたものと同様である)

で表される化合物1当量を、0.1-10当量の下記式(IV)

【化5】

$$R^1$$
-(CH₂)_p-Z (IV)

[0306]

 $(R^1$ 及 $_{\rm I}$ $_{\rm$

で表されるアルキル化試薬で、溶媒の非存在下又は存在下で処理することによって、式(I)で表される化合物を製造する。

[0307]

この製造法1の反応は、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム 等の無機塩を含む塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン及びピ リジン等のアミン類、又は(ピペリジノメチル)ポリスチレン、(モルホリノメ チル)ポリスチレン、(ジエチルアミノメチル)ポリスチレン、ポリ(4ービニ ルピリジン)等の高分子支持塩基を用いることによって円滑に実行することがで きる。

[0308]

この製造法1の反応は、ヨウ化カリウムやヨウ化ナトリウム等のヨウ化物を添加することによって促進される場合がある。

[0309]

〈製造法2〉

下記式(V)

【化6】

 R^{1} -(CH₂)_{p-1}-CHO (V)

[0310.]

(R¹及びpは、式(I)においてそれぞれ定義されたものと同様である。) で表されるアルデヒドの1当量を、式(III)で表される化合物の0.1-10当量で、溶媒の非存在下又は存在下に処理することによって、式(I)で表される化合物を製造する。

[0311]

この製造法2の反応は、一般に還元的アミノ化反応と呼ばれるが、この反応条件はパラジウム、白金、ニッケル、若しくはロジウム等の金属を含む触媒、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、若しくは水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等の水素化物複合体、ボランによる接触水素化、又は電解還元等によって反応させてもよい。

[0312]

〈製造法3〉

式(VI)

【化7】

$$\begin{array}{c|c}
R^{3}N \cdot X - (CH_{2})_{q} & NH_{2} \\
N \cdot N - (CH_{2})_{r} & NH_{2}
\end{array}$$
(VI)

[0313]

 $(R^1, p, R^2, R^3, X, q$ 及びrは、式(I)において定義されたものと同様である。)

で表される化合物の1等量を、0.1-10当量のカルボン酸又はその反応活性 誘導体と溶媒の非存在下又は存在下に処理することによって、式(I)で表され る化合物を製造する。

[0314]

カルボン酸の反応活性誘導体には、有機合成化学で通常使用される反応性の高いカルボン酸誘導体、例えば、酸ハロゲン化物、酸無水物、混合無水物が含まれる。

[0315]

製造法3の反応は、適当量のモレキュラーシーブ等の脱水剤、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、NーエチルーN'ー(3ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI又はWSC)、カルボジイミダゾール(CDI)、Nーヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、Nーヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウム、ヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、2ー(1Hーベンゾトリアゾールー1ーイル)ー1,1,3,3ーテロラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、2ー(1Hーベンゾトリアゾールー1ーイル)ー1,1,3,3ーテロラメチルウロニウム テトラフルオロボレート(TBTU)、2ー(5ーノルボルネンー2,3ージカルボキシイミド)ー1,1,3,3ーテトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート(TNTU)、0ー(Nースクシンイミジル)ー1,1,3,3ーテトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート(TSTU)、プロモトリス(ピロリジノ)ホスホニウム又

はヘキサフルオロホスフェート(PyBrop)等の縮合剤を用いることによって、円滑に実行できる。

[0316]

また、製造法3の反応は、製造法1に示す塩基を用いることによって円滑に実 行できる。

[0317]

〈製造法4〉

下記式(VII)

【化8】

$$\begin{array}{c|c} & & & & \\ & & & & \\ R^3 N & X - (CH_2)_q & & \\ & & & & \\ N - (CH_2)_r & & \\ \end{array} \begin{array}{c} & & \\ \end{array} \begin{array}{c} & & \\ & & \\ \end{array} \begin{array}{c} & & \\ \end{array} \begin{array}{c} & & \\ & & \\ \end{array} \begin{array}{c} & & \\ \end{array} \begin{array}{c} & & \\ & \\ \end{array} \begin{array}{c} & & \\ & \\ \end{array} \begin{array}{c} & & \\ \end{array} \begin{array}{c} & & \\ \end{array} \begin{array}{c} & & \\ & \\ \end{array} \begin{array}{c} & & \\ \end{array} \begin{array}{$$

[0318]

 $(R^1, p, R^2, R^3, X, q$ 及びrは、式 (I) において定義されたものと同様である。)

で表せる化合物の1等量を、0. 1-10当量のアミンと溶媒の非存在下又は存在下に処理することによって、式(I)で表される化合物を製造する。

[0319]

製造法4の反応は、製造法3で使用したものと同じ脱水剤、縮合剤又は塩基の 適当量を用いることによって、円滑に進行することができる。

[0320]

もし、製造法1~4のそれぞれに使用される基質が、各反応条件において反応する、又は有機合成化学において一般に反応に悪影響を与えると考えられる置換基を含んでいる場合には、その官能基を既知の適当な保護基で保護し、その後、該製造法の反応と既知の工程を用いて脱保護を行い、式(Î)で表す化合物を得てもよい。

[0321]

さらに本発明の化合物は、アルキル化、アシル化、還元等の有機合成化学において通常使用される既知の反応を用いて、製造法1~4によって製造される化合

物の置換基(単数又は複数)をさらに変換することによって製造してもよい。

[0322]

製造法1~4のそれぞれにおいて、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、又はメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類を反応のために用いてもよい。

[0323]

製造法 $1\sim4$ のいずれにおいても、反応温度は-78 $^\circ$ C $^\circ$ +150 $^\circ$ Cの範囲であり、好ましくは0 $^\circ$ C $^\circ$ 100 $^\circ$ Cである。反応完了後、濃縮、ろ過、抽出、固相抽出、再結晶、クロマトグラフィー等の通常の分離又は精製操作を用いて、式(I)で表されるピペリジン誘導体を単離することができる。これら式(I)で表されるピペリジン誘導体は、通常の方法によって薬学的に許容される酸付加体又は C_1-C_6 アルキル付加体に変換することができる。

[0324]

式(I)で表わされる化合物、その薬学的に許容される酸付加体、又は、その薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体は、その治療有効量を製薬学的に許容される担体及び/又は希釈剤とともに医薬組成物とすることによって、本発明のエオタキシン等のCCR3のリガンドが標的細胞上のCCR3に結合することを阻害する医薬、あるいはエオタキシン等のCCR3のリガンドの標的細胞への生理的作用を阻害する作用をもつ医薬、さらには、CCR3が関与すると考えられる疾患の治療薬及び/又は予防薬とすることができる。すなわち式(I)で表わされるピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加塩体、又は、その薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体は、経口的に、あるいは、静脈内、皮下、筋肉内、経皮、又は、直腸内等非経口的に投与することができる。

[0325]

経口投与の剤形としては、例えば錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、 カプセル剤等が挙げられる。 [0326]

錠剤の形態にするには、例えば乳糖、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形 剤、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、又はポリビニルピロリド ン等の結合剤、及びアルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、又はラウリル 硫酸ナトリウム等の崩壊剤等を用いて、通常の方法により成形することができる

[0327]

丸剤、散剤、顆粒剤も、錠剤と同様の賦形剤等を用いて通常の方法によって成形することができる。液剤、懸濁剤は、例えばトリカプリリン、トリアセチン等のグリセリンエステル類、エタノール等のアルコール類等を用いて通常の方法によって成形される。カプセル剤は、顆粒剤、散剤、あるいは液剤等をゼラチン等のカプセルに充填することによって成形される。

[0328]

皮下、筋肉内、静脈内投与の剤型としては、水性あるいは非水性溶液剤等の形態にある注射剤がある。水性溶液剤は、例えば生理食塩水等が用いられる。非水性溶液剤は、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、オレイン酸エチル等が用いられ、これらに必要に応じて防腐剤、安定剤等が添加される。注射剤は、バクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合の処置を適宜行うことによって無菌化される。

[0329]

経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤、クリーム剤等が挙げられ、軟膏剤は、ヒマシ油、オリーブ油等の油脂類又はワセリン等を用いて、クリーム剤は、脂肪油又はジエチレングリコールやソルピタンモノ脂肪酸エステル等の乳化剤を用いて通常の方法によって成形される。

[0330]

直腸内投与のためには、ゼラチンソフトカプセル等の通常の座剤が用いられる

[0331]

本発明のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又は、その薬

学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の年齢と性別、及び、疾患の程度等によって異なるが、通常成人一人当たり $1\sim500$ mg/日である。

[0332]

【実施例】

本発明を以下の実施例に基づいて具体的に説明する。しかしながら、本発明は これら実施例によって限定されるものではない。この実施例における化合物番号 は、表に好適な具体例として挙げた化合物に付けられたものを表す。実施例番号 とその実施例で製造される化合物の化合物番号は同一である。

[0333]

[参考例1-1-1]

C-[1-(3,4-ジクロローベンジル)ーピペリジン-4-イル]ーメチルアミンの合成

4-アミノメチルーピペリジン(10g)をアセトニトリル(250m1)に溶かし、室温で3,4-ジクロローベンジルクロリド(5.8g)と炭酸カリウム(5g)を加えた後、60℃で終夜攪拌した。反応溶液を濾過、溶媒を減圧下に除去し、得られた残渣を、薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン=85/7/7)により精製し、Cー[1-(3,4-ジクロローベンジル)ーピペリジンー4ーイル]ーメチルアミンを得た。LC-MSにより同定した。

収量6g、収率75%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 273. 2。

[0334]

[参考例1-1-2]

1-(2-アミノーフェニルー3-[1-(3,4-ジクロローベンジル)ーピペリジンー4-イルメチル]ーチオウレアの合成

C-[1-(3,4-ジクロローベンジル)-ピペリジン-4-イル]-メチルアミン(80mg)をアセトニトリル(2m1)に溶かし、<math>0Cでチオカルボニルジイミダゾール(80mg)とイミダゾール(6mg)を加えた。室温で2

時間30分攪拌後、3-二トロ-1,2-フェニレンジアミン(66mg)を加え、50℃に昇温し、12時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルエステル/ジクロロメタン/メタノール=60/25/10/5)により精製し、1-(2-アミノーフェニル-3-[1-(3,4-ジクロローベンジル)ーピペリジン-4ーイルメチル]ーチオウレアを得た。LC-MSにより同定した。

収量 75 mg、収率 61%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 42 3.1。

[0335]

[実施例1-1-1]

1-(2-アミノーフェニルー3-[1-(3,4-ジクロローベンジル)ーピペリジン-4-イルメチル]ーチオウレア(11mg、0.025mmol)にエタノール(1ml)を加えた後、酸化水銀(II)赤色(16mg、0.074mmol)と硫黄(0.3mg、0.0094mmol)を、室温で加え、7時間還流した。水銀をセライト濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/ジクロロメタン/メタノール/トリエチルルアミン=40/25/20/10/5)により精製し、(1H-ベンゾイミダゾールー2ーイル)ー[1-(3,4-ジクロローベンジル)ーピペリジン-4-イルメチル]ーアミンを得た。LC-MSにより同定した。

収量8mg、収率83%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 389 .1。

[0336]

[実施例1-1-2から実施例1-1-1]

化合物番号1-1-2から化合物番号1-1-11は、参考例1-1-1、参 考例1-1-2、実施例1-1-1に従い、対応する原料より合成した。結果を 表9に示す。

[0337]

【表224】

表 9

化合物No.1-1-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	8	24	389.3	389.1
2	30	68	434.3	434.2
3	13	32	403.4	403.2
4	5 ·	12	423.8	423.1
5	7	16	407.3	407.1
6	13	28	457.3	457.2
7	4	9	433.3	433.2
8	23	. 50	458.2	458.9
9	4	10	403.4	403.1
, 10	13	32	419.4	419.0
11	9	21	434.3	434.1

[0338]

[参考例1-2-1]

4-アミノメチルーピペリジン-1-カルボン酸tertーブチルエステルの合成

4-アミノメチルピペリジン(5.00g、43.8mmol)をトルエン(90mL)に溶解し、ベンズアルデヒド(4.45mL、43.8mmol)を加え、Dean-Starkトラップを取り付け、2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、二炭酸ージーtーブチル(11.5mL、43.8mmol)を5回に分けて加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後に、氷浴下、硫酸水素カリウム水溶液(1.0M、70mL、70mmol)を加え、1時間激しく攪拌した。これをジエチルエーテル(30mL×2回)で洗浄し、水層に2規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pH約7に調製した。この水溶液を酢酸エチルエステル(30mL×3回)で洗浄し、水層に2規定水酸化ナトリウムを加えて、pH約12に調製した。この水溶液を酢酸エチルエステル(50mL×4回)で抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。これを減圧濃縮して4-アミノメチルーピペリジン-1-カルボン酸tert

ーブチルエステルを得た。

収量6.49g、収率70%。

[0339]

[参考例1-2-2]

4-[(1H-ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 <math>tert-ブチルエステルの合成

4-アミノメチルーピペリジン-1-カルボン酸tertーブチルエステル(3.18g、14.8mmol)をアセトニトリル(20mL)に溶解し、氷浴下でチオカルボニルジイミダゾール(3.17g、17.8mmol)、イミダゾール(302mg、4.45mmol)のアセトニトリル懸濁液(30mL)を滴下した。室温まで昇温して90分間攪拌し、これにo-フェニレンジアミン(1.93g、17.8mmol)を加え、50℃で2時間攪拌した。さらにジイソプロピルカルボジイミド(3.4mL、22.2mmol)を加え、80℃で3時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧濃縮した後に、酢酸エチルエステル(200mL)に溶解し、水(100mL×2回)及び飽和食塩水(100mL)で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=19/1→ジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン=10/1/1)で精製し、4-[(1H-ベンズイミダゾールー2-イルアミノ)ーメチル]ーピペリジンー1ーカルボン酸tertーブチルエステルを得た。

収量4.33g、収率89%。

[0340]

[参考例1-2-3]

(1 Hーベンズイミダゾールー2ーイル)ーピペリジンー4ーイルメチルーアミンの合成

4-[(1H-ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)ーメチル]ーピペリジン-1-カルボン酸tertーブチルエステル(4.33g、13.1mmol)をメタノール(10mL)に溶解し、氷浴下で4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(33mL、131mmol)を少しずつ加え、室温で3時間攪拌し

た。反応液を氷冷し、2規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pH約11とした。この水溶液に食塩を加えて飽和させ、1ーブタノール(100mL×3回)で抽出して得られた有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し、(1Hーベンズイミダゾールー2ーイル)ーピペリジン-4-イルメチルーアミンを得た。

収量3.0g、収率100%。

[0341]

[実施例1-2-1]

(1Hーベンズイミダゾールー2ーイル)ー[1ー(1ーメチルー1Hーインドールー2ーイルメチル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーアミンの合成

(1 Hーベンズイミダゾールー2ーイル) ーピペリジンー4ーイルメチルーアミン(20.0mg、0.09mmol)のジメチルホルムアミドー酢酸(10:1)溶液(1.0ml)に、1ーメチルー1Hーインドールー2ーカルボアルデヒド(0.26mmol)とナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.26mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液にメタノール(1.0ml)を加え、反応を停止し、1時間攪拌後、溶液をSCX(ボンドエルートSCX500MG:カチオン性イオン交換樹脂、バリアン製)に付した。メタノール、続いてクロロホルム/メタノール(1/1)混合溶液で、SCXを洗浄後、2規定アンモニアメタノール溶液で溶出した。溶媒を減圧下に留去し(1Hーベンズイミダゾールー2ーイル)ー[1ー(1ーメチルー1Hーインドールー2ーイルメチル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーアミンを得た。LCーMSにより同定した。

収量18mg、収率54%、純度86%、実測値ESI/MS m/e 374 . 2 (M+1)。

[0342]

[実施例1-2-2から実施例1-2-169]

化合物番号1-2-2から1-2-169の化合物は、実施例1-2-1に従い、対応する原料より合成した。結果を表10に示す。

[0343]

[参考例1-2-4]

4-フェニルブチルアルデヒドの合成

ニクロム酸ピリジニウム (451.5 mg、1.20 mm o 1) のジクロロメタン溶液 (3.3 ml) に、モレキュラーシーブスMS4A (商品名、乾燥剤、和光純薬製) (451.5 mg) を加え、1時間攪拌した。懸濁溶液に、4ーフェニルブタノール (154μ1、1.00 mm o 1) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応懸濁溶液をシリカゲルろ過し、濾液を減圧下に濃縮し、4ーフェニルブチルアルデヒドを得た。収量38.45 mg、収率26%。

[0344]

[実施例1-2-170]

(1 H - ベンズイミダゾールー 2 - イル) - [1 - (4 - フェニルーブチル) - ピペリジン-4 - イルメチル] - アミンの合成

(1 Hーベンズイミダゾールー2ーイル)ーピペリジンー4ーイルメチルーアミン(30.32 mg、0.10 mmo1)と、得られた4ーフェニルブチルアルデヒド(38.45 mg)のジクロロエタン(1.0 m1)とジメチルホルムアミド(0.5 m1)混合溶液に、酢酸(28.6 μ1)とナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(52.99 mg、0.25 mmo1)を加え、室温で終夜攪拌した。反応懸濁溶液をSCX(ボンドエルートSCX500 MG)に付し、SCXをクロロホルムーメタノール(1:1)混合溶液で洗浄した。次いで、2規定アンモニアメタノール溶液で溶出し、溶媒を減圧下に留去し、残渣を得た。残渣を、HPLC分取により精製し、(1 Hーベンズイミダゾールー2ーイル)ー[1-(4-フェニルーブチル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーアミンを得た。LC-MSにより同定した。

収量19.44mg、収率54%、純度89.8%、実測値ESI/MS m/ e 363.2 (M+1)。

[0345]

[実施例1-2-171]

化合物番号1-2-171の化合物は、参考例1-2-4に従い、合成した原料アルデヒドを用いて、実施例1-2-170に従い合成した。結果を表10に

示す。

[0346]

[実施例1-2-172]

(1H-ベンズイミダゾールー2-イル)-[1-(6-メトキシー1-メチル-1H-インドールー3-イルメチル)-ピペリジンー<math>4-イルメチル]-アミンの合成

 $(1 \text{ H}-\text{N} \sim \text{X} + \text{X} + \text{N} - \text{Y} - \text{N} - \text{Y} - \text{N} - \text{Y} - \text{Y$

収量5.66mg、収率13%、純度96.3%、実測値ESI/MS m/e 404.4 (M+1)。

[0347]

[実施例1-2-173から実施例1-2-180]

化合物番号1-2-173から化合物番号1-2-180までの化合物は、実施例1-2-172に従い、対応する各種ハロゲン化物、又は4級アンモニウムハロゲン化物より合成した。結果を表10に示す。

[0348]

【表225】

表 10

化合物No.1-2-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	28	68	373.5	374.2
2 .	29	54	370.5	371.2
3	11	41	320.4	321.2
4	23	.76	354.9	355.2
5	9	29	334.5	335.2
6	28	82	388.4	389.2
7	23	74	362.5	363.2
8	21	71	345.4	346.2
9	33	96	398.5	399.2
10	16	48	378.5	379.2
11	21	68	350.5	351.2
12	16	. 82	326.5	327.2
13	8	40	334.5	335.2
14	19	91	348.5	349.3
15	25	78	359.5	360.2
16	18	54	373.5	374.2
17	12	42	310.4	311.2
18	21	70	326.5	327.1
19	22	62	390.6	391.2
20	14	48	321.4	322.2
21	15	53	321.4	322.2
22	15	46	371.5	372.2
23	14	41	371.5	372.2
24	17	57	327.5	328.1
25	21	75	310.4	311.2
26	22	79	310.4	311.2
27	24 .	65	414.6	415.2
28	6	17	413.6	414.2
29	23	69	374.5	375.2
30	20	70	334.5	335.6
31	15	50	345.4	346.5
32 .	22	63	396.5	397.2
33	21	68	350.5	351.2
				•

[0349]

【表226】

			表1	0のつづき1
34	18	58	354.9	355.3
35	15	43	389.3	389.4
36	21	68	354.9	355.3
37	16	51	365.4	366.3
38	15	45	388.4	389.4
39	15	43	399.3	399.1
40	16	54	334.5	335.4
41	15	53	336.4	337.2
42	22	74	336.4	337.2
43	13	41	363.5	364.2
44	18	54 .	377.5	378.2
45	21	68	364.5	365.2
48	11	33	378.5	379.2
47	15	46	378.5	379.2
48	17	45	426.6	427.2
49	23	63	426.6	427.2
50	22	69	370.5	371.4
51	21	66	364.5	365.3
52	18	57	360.5	361.2
53	21	57	420.9	421.5
54	21	55	396.5	397.4
55	7	20	388.5	389.3
56	10 ·	41	403.5	404.2
57	3	13	387.5	388.2
58	22	100	338.4	339.2
59	22	67	321.4	322.2
60	19	56	338.4	339.1
61	24	68	350.5	351.2
62	23	100	378.5	379.2
63	30	100	412.5	413.2
64	17	70	404.4	405.1
65	28	100	389.3	389.1
66	14	57	406.4	407.1
67 .	30	83	364.4	365.1
68	20	43	456.4	457.1
69	28	78	352.4	353.2

[0350]

【表227】

			裹10)のつづき2
70	29	69	412.5	413.2
71	33	78	426.6	427.2
72	34	86	399.3	400.1
73	28	82	345.4	346.2
74	24	54	442.6	443.2
75	25	68	365.4	366.2
76	35	81	426.6	427.2
77	26	57	447.0	447.2
78	28	72	380.5	381.2
79	22	58	380.5	381.2
80	17	78	362.5	363.2
81	20 *	90	370.9	371.1
82	20	90	372.9	373.1
83	19	69	456.6	457.2
84	8	32	417.3	417.1
85	12	47	429.4	429.2
86	17	69	408.5	409.3
87	18	79	381.4	382.2
88	20	87	381.4	382.2
89	11	. 46	399.9	400.1
90	20	88	378.5	379.2
91	16	73	364.4	365.2
92	15	58	430.5	431.3
93	16	67	400.5	401.3
94	20	81	413.6	414.3
95 ,	12	50	400.5	401.3
96	13	52	414.6	415.3
97	19	78	408.5	409.3
98	22	62	350.5	351.5
99	10	27	380.4	381.2
100	29	80	366.5	367.1
101	3	6	456.6	457.3
102	13	37	352.4	353.2
103	15	40	366.5	367.2
104	15	56	449.4	450.2
105	15	61	410.5	411.3

[0351]

【表228】

			表1	0のつづき3
106	16	69	389.3	389.2
107	11	51	356.4	357.2
108	10	39	422.9	423.2
109	10	41	406.4	407.2
110	2	8	392.5	393.7
111	4	15	395.5	396.3
112	6	27	359.5	360.3
113	16	47	376.5	377.3
114	19	50	420.6	421.4
115	4	11	420.6	421.4
116	· 14	40	401.5	402.4
117	17	54	370.9	371.2
118	14	39	415.3	417.1 (Br)
119	8	25	381.4	382.2
120	7	21	383.4	384.2
121	10	32	354.4	355.2
122	6	17	392.5	393.3
123	18	56	368.5	369.2
124	22	61	417.3	419.1 (Br)
125	26	69	429.4	429.2
126	21	67	366.5	367.3
127	27	85	443.4	445.2 (Br)
128	23	66	399.9	400.2
129	31	91	394.5	395.3
130	20	61	370.4	371.2
131	30	91	372.9	373.2
132	22	60	422.6	423.2
133	22	70	364.5	365.2
134	22	72	352.5	353.2
135	19	57	399.9	400.1
136	24	74	378.5	379.2
137	· 3	91	420.4	421.3
138	11	35	348.5	349.3
139	10	28	424.5	425.3
140	8	25	380.5	381.2
141	20	51	455.6	456.3

[0352]

【表229】

			表1	0のつづき4
142	13	37	404.6	405.3
143	13	38	389.3	389.1
144	17	43	450.5	451.3
145	20	58	400.5	401.3
146	24	63	437.6	438.3
147	21	61	390.6	391.2
148	5	17	336.4	337.1
149	11	33	364.4	365.1
150	7	19	405.3	405.1
151	2	6	386.5	387.1
152	5	14	386.5	387.1
153	1	.4	428.5	429.2
154	8	8	369.9	370.1
155	6	20	365.4	366.1
156	5	16	365.4	366.1
157	6	20	338.4	366.1
158	10	12	335.5	336.1
159	11	29	420.5	421.1
160	9	· 23	462.3	463.1
161	17	53	364.4	. 365.1
162	10	26	449.8	451.0 (Br)
163	23	23	371.5	372.1
164	17	17	386.4	387.1
165	· 7	20	384:9	385.1
166	5	10	588.2	589.0
167	14	38	438.9	439.2
168	9	23	438.9	439.1
169	15	46	370.9	371.1
170	19	54	362.5	363.2
171	31	82	376.5	377.3
172	6	13	403.5	404.4
173	3	8	387.5	388.3
174	6	18	387.5	388.2
175	23	70	384.5	385.2
176	9	27	384.5	385.2
177	8	22	401.6	402.3

[0353]

【表230】

表1	-	_		_	_
	1 1 <i>1</i> 11	_	_	_	_
20 I	UU.		_	~	-

178	5	13	387.5	388.2
179	7	20	387.5	388.4
180	2	5	449.6	450.5

[0354]

[参考例1-3-1]

4- [(4-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)ーメチル] -ピペリジン-1-カルボン酸tertーブチルエステルの合成

収量3.5g、収率100%、純度95%、実測値ESI/MS m/e 37 6.4 (M+1)。

[0355]

[参考例1-3-2]

'(4-二トロー1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ーピペリジン-4-イル メチルーアミンの合成

4-[(4-h-1)H-ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 <math>tert-プチルエステル(13mg)をメタノール(1m1)に溶かし、4規定塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液(1m1)

)を加え、60℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣に水酸化ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加え、ジクロロメタンで抽出を行った。溶媒を減圧下に留去し、(4-二トロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-4-イルメチル-アミンを得た。LC-MSにより同定した。収量8mg、収率83%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 276.1 (M+1)。

[0356]

[参考例1-3-3]

収量500mg、収率100%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 394.0 (M+1)。

[0357]

[参考例1-3-4]

4-アミノー2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジンー4-イルメチル)-アミノ]-ベンズイミダゾール-1-カルボン酸tertーブチルエステルの合成

(1-t) (1

え、50℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残渣をヘキサン (5m1×5) で洗浄した。残渣をテトラヒドロフラン (10m1) に溶かし、ラネーニッケル (500mg) を加え、水素気流下室温で終夜攪拌した。反応液をセライト濾過した後、溶媒を減圧下に留去し、4ーアミノー2ー [(1ーナフタレンー1ーイルメチルーピペリジンー4ーイルメチル)ーアミノ]ーベンズイミダゾールー1ーカルボン酸tertーブチルエステルを得た。LCーMSにより同定した。

収量200mg、収率39%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 4 64.3 (M+1)。

[0358].

[実施例1-3-1]

3-アセチルアミノ-N- $\{2-$ [(1-ナフタレン-1-イルメチル-ピペリジン-4-イルメチル) -アミノ] -1+-ベンズイミダゾ-ル-4-イル $\}$ -プロピオンアミドの合成

4-アミノー2- [(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]ーベンズイミダゾール-1-カルボン酸tertーブチルエステル(0.02mmol)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶かし、ジイソプロピルカルボジイミド(0.05mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(0.05mmol)と3-アセチルアミノプロピオン酸(0.05mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に、4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(1ml)を加え、50℃で1時間攪拌後、溶媒を減圧下に除去し、得られた残渣にジクロロメタンと5規定水酸化ナトリウム水溶液を加え攪拌した。有機層をSCX(ボンドエルートSCX500MG)に付し、メタノールでSCXを洗浄後、2規定アンモニアメタノール溶液で溶出した。溶媒を減圧下に留去し、3-アセチルアミノーNー(2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]ー1Hーベンズイミダゾールー4ーイル}ープロピオンアミドを得た。LC-MSにより同定した。

収量3.6 mg、収率78%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 463.3 (M+1)。

[0359]

[実施例1-3-2から実施例1-3-8]

化合物番号1-3-2から1-3-8の化合物は、参考例1-3-1から参考例1-3-4、及び実施例1-3-1に従い、対応する原料より合成した。結果を表11に示す。

[0360]

[実施例1-3-9]

N-(2-{[1-(3, 4-ジクロロベンジル)ーピペリジン-4-イルメチ ル] -アミノ} -1 H-ベンズイミダゾール4-イル) -ブチルアミドの合成 **4-アミノー2-{[1-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペリジン-4-**イルメチル] ーアミノ} ーベンズイミダゾール1ーカルボン酸tertーブチル エステル(10mg、0.02mmo1)を、テトラヒドロフラン(1m1)に 溶かし、トリエチルアミン(5.6 μ 1、0.04mmo1)とブチリルクロリ ド(8.3 µ 1、0.08 m m o 1) を加え、室温で 1 時間 3 0 分攪拌した。反 応液に4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(1m1)を加え、50℃で2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残渣にジクロロメタンと5規定 水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌後、有機層をSCX(ボンドエルートSC X500MG) に付した。メタノールでSCXを洗浄後、2規定アンモニアメタ ノール溶液で溶出した。溶媒を減圧下に留去し、N-(2-{[1-(3, 4-**ジクロロベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ}-1H-ベンズ** イミダゾール4ーイル)ーブチルアミドを得た。LC-MSにより同定した。 収量4. 9 m g、収率 5 2 %、純度 1 0 0 %、実測値 E S I / M S m / e 4 74.0(M+1)

なお、原料である4-アミノー2-{[1-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ}-ベンズイミダゾール1-カルボン酸tert-ブチルエステルは、参考例1-3-1から参考例1-3-4に従い、対応する原料より合成した。

[0361]

[実施例1-3-10から実施例1-3-56]

化合物番号1-3-10から1-3-56の化合物は、実施例1-3-9に従い、対応する原料より合成した。結果を表11に示す。

[0362]

[実施例1-3-57]

プロパンー1ースルホン酸 (2ー { [1ー (3, 4ージクロローベンジル) ー ピペリジンー4ーイルメチル]ーアミノ $\}$ ー1 Hーベンズイミダゾールー4ーイル)ーアミドの合成

4ーアミノー2ー { [1ー(3,4ージクロローベンジル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーアミノ}ーベンズイミダゾール1ーカルボン酸tertーブチルエステル(10mg、0.02mmol)を、テトラヒドロフラン(1ml)に溶かし、トリエチルアミン(0.04mmol)とプロパンー1ースルホニルクロリド(0.08mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に4規定塩化水素-1,4ージオキサン溶液(1ml)を加え、50℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残渣にジクロロメタンと5規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌後、有機層をSCX(ボンドエルートSCX500MG)に付した。メタノールでSCXを洗浄後、2規定アンモニアメタノール溶液で溶出した。溶媒を減圧下に留去し、プロパン-1ースルホン酸(2ー{ [1ー(3,4ージクロローベンジル)ーピペリジン-4ーイルメチル]ーアミノ}ー1Hーベンズイミダゾールー4ーイル)ーアミドを得た。LCーMSにより同定した

収量 0. 8 m g、収率 8 %、純度 1 0 0 %、実測値 E S I / M S m / e 5 1 ° 0. 1 (M+1)。

[0363]

[実施例1-3-58]

化合物番号1-3-58の化合物は、実施例1-3-57に従い、対応する原料より合成した。結果を表11に示す。

[0364]

[実施例1-3-59]

 $1-(2-\{[1-(3,4-ジクロローベンジル)-ピペリジン-4-イルメ$

チル] ーアミノ $} - 1 H - ベンズイミダゾールー4 ーイル<math>) - 3 - x$ チルーウレアの合成

4ーアミノー2ー { [1ー(3,4ージクロローベンジル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーアミノ}ーベンズイミダゾール1ーカルボン酸tertーブチルエステル(10mg、0.02mmol)をアセトニトリル(1ml)に溶かし、エチルイソシアナート(0.08mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に、4規定塩化水素−1,4ージオキサン溶液(1ml)を加え、50℃で1時間攪拌後、反応液をSCX(ボンドエルートSCX500MG)に付した。メタノールでSCXを洗浄後、2規定アンモニアメタノール溶液で溶出した。溶媒を減圧下に留去し、1ー(2ー{ [1ー(3,4ージクロローベンジル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーアミノ}ー1Hーベンズイミダゾールー4ーイル)ー3ーエチルーウレアを得た。LCーMSにより同定した。

収量1.6 mg、収率17%、純度96%、実測値ESI/MS m/e 47 5.0 (M+1)。

[0365]

[実施例1-3-60]

化合物番号1-3-60の化合物は、実施例1-3-59に従い、対応する原料より合成した。結果を表11に示す。

[0366]

[実施例1-3-61]

N2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペリジンー4-イルメチル]-1H-ベンズイミダゾールー2,4-ジアミンの合成

 $4-アミノ-2-\{[1-(3,4-ジクロローベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ\}ーベンズイミダゾール<math>1-$ カルボン酸t er t ーブチルエステル(1 O m g、0. O 2 m m o 1)を、メタノール(1 m 1)に溶かし、4 規定塩化水素-1,4 ージオキサン溶液(1 m 1)を加え、5 O $\mathbb C$ で 1 時間 攪拌した。反応液をS C X (ボンドエルートS C X 5 O O M G)に付し、メタノールでS C X を洗浄後、2 規定アンモニアメタノール溶液で溶出した。溶媒を減圧下に留去し、N 2 - [1-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペリジン-4-

イルメチル] -1 H - ベンズイミダゾール-2, 4 - ジアミンを得た。 L C - M S により同定した。

収量6.5mg、収率80%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 404.1 (M+1)。

[0367]

[実施例1-3-62]

化合物番号1-3-62の化合物は、実施例1-3-61に従い、対応する原料より合成した。結果を表11に示す。

[0368]

【表231】

表 11

化合物No.1-3-	収量(mg)	. 収率(%)	MW	M+1
1	0.4	4	498.6	499.3
2	2	24	490.4	489.9
3	4	39	462.6	463.3
4	5	50	476.6	477.1
5	1	12	484.6	485.4
6	2	23	499.0	499.1
7	3	. 29	490.4	490.1
8	3	30	475.4	475.1
9	5	52	474.4	474.0
10	4	16	488.5	488.4
11	4	12	56 5.5	565.4
12	4	14	557.5	557.5
13	24	92	520.5	520.4
14	1	3	551.5	551.5
15	39	100	514.5	514.4
16	2	. 8	499.4	499.4
17	28	100	509.4	509.5
18	30	100	506.5	506.4
19	3	11	488.5	488.4
20	1	4	546.5	546.4
21	. 30	100	509.4	509.5
22	31	100	509.4	509.5
23	29	100	552.5	552.4
24	1	4	553.4	553.4
25	14	53	528.5	528.4
26	17	67	514.5	514.4
. 27	2	8	498.4	498.4
28	19	73	514.5	514.4
29	15	57	528.5	528.4
30	17	68	· 500.5	500.5
31	4	15	486.4	486.4
32	21	89	472.4	472.4
. 33	20	86	460.4	460.4

[0369]

【表232】

			麦1 1	1のつづき1
34	40	100	458.4	458.4
35	16	66	476.4	476.3
36	19	69	552.5	538.4
37	19	80	474.4	474.2
38	19	76	488.5	488.3
39	19	71	522.5	522.5
40	1	4	538.5	538.4
41	3	11	542.9	542.4
42	17	65	508.5	508.4
43	5	22	446.4	446.1
44	7	68	518.4	518.0
45	8	7 6	522.5	522.0
· 46	9	88	536.5	536.3
47	2	6	504.4	504.0
48	2	7	503.4	503.3
49	3	10	476.4	476.0
50	2	6	475.4	475.2
51	5	19	517.5	517.1
52	6	67	446.4	446.1
53	6	55	536.5	536.3
54	5 ,	47	474.4	474.0
55	2	23	522.5	522.0
56	1	10	504.4	503.9
57	1	8	510.5	510.1
58	4	37	510.5	510.2
59	2	19	475.4	475.1
60	2	17	475.4	475.0
61	7	80	404.3	404.1
62	9	72	404.3	404.1

[0370]

[参考例1-4-1]

3-ニトローフタル酸の合成

4-二トローイソベンゾフラン-1,3-ジオン(20.0g、0.104m o1)を、50℃に加温したアンモニア水溶液(28%、28m1)に少しずつ加えた。30分間攪拌した後に、反応液を氷冷して、析出物を濾取、乾燥することによりアンモニウム塩を得た。この塩を水(40m1)に懸濁し、濃塩酸を滴下して、pH約2に調製した。沈殿した固体を濾取、乾燥して、3-ニトローフタル酸を得た。NMRにより同定した。

収量12.3g、収率56%。

 1 H-NMR (270mHz, CD₃OD) : δ 8. 28 (1H, dd, J=7. 6, 1. 2Hz), 8. 25 (1H, dd, J=7. 8, 1. 2Hz), 7. 7 2 (1H, dd, J=7. 8, 7. 6Hz) ppm.

[0371]

[参考例1-4-2]

2-アミノー3-二トロー安息香酸の合成

水酸化カリウム (4.27g, 76.2 mmo1) を水 (22m1) に溶解し、氷冷しながら、臭素 (0.463m1, 9.50mmo1) を滴下した。これに3ーニトローフタル酸 (2.00g, 9.52mmo1) を加え、すべて溶解した後に、60 で3時間攪拌し、さらに室温で終夜攪拌を続けた。反応液を氷冷し、橙色の析出物を濾取した。これを水20m1 に溶解し、濃塩酸を滴下して、 $pH\sim4$ に調製した。氷冷後、黄色の析出物を濾取して乾燥し、2-アミノー3-ニトロー安息香酸を得た。NMRにより同定した。

収量1.03g、収率59%。

 1 H-NMR (270mHz, CD₃OD) : δ 8. 33 (1H, dd, J=8. 4, 1. 7Hz), 8. 27 (1H, dd, J=7. 6, 1. 7Hz), 6. 6 7 (1H, dd, J=8. 7, 7. 6 Hz) ppm.

[0372]

[参考例1-4-3]

2-アミノ-3-二トロー安息香酸メチルエステルの合成 2-アミノ-3-二トロー安息香酸(1.00g、5.49mmol)をメタ ノール (40m1) に溶解し、硫酸 (0.50m1) を加えて、2日間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で、pH約9に調製して、約10m1に減圧濃縮した。水 (20m1) を加えてから、酢酸エチルエステル (10m1×3回) で抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。これを減圧濃縮して生じた結晶を乾燥し、2-アミノー3-二トロー安息香酸メチルエステルを得た。NMRにより同定した。

収量661.4mg、収率61%。

¹H-NMR (270mHz, CDC1, 3): δ8. 50 (br), 8. 37 (1H, dd, J=8. 6, 1. 4 Hz), 8. 23 (1H, dd, J=7. 6, 1. 4 Hz), 6. 65 (1H, dd, J=8. 6, 7. 6Hz), 3. 92 (3H, s) ppm.

[0373]

[参考例1-4-4]

2.3-ジアミノー安息香酸メチルエステルの合成

2-アミノー3-ニトロー安息香酸メチルエステル(661mg、3.37mmo1)をメタノール(30ml)に溶解し、窒素気流下で、10%パラジウムーカーボン粉末(5mol%)を加え、水素雰囲気下で1時間攪拌した。反応液をセライトを通じて濾過し、得られた濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(nーヘキサン/酢酸エチルエステル=2/1)で精製して、2,3-ジアミノー安息香酸メチルエステルを得た。NMRにより同定した。

収率517.2mg、収量92%。

¹H-NMR (270mHz, CDC1, 3): δ7. 46 (1H, dd, J=8. 2Hz, 1.5Hz), 6. 85 (1H, dd, J=8. 2Hz, 1.5Hz), 6. 60 (1H, t, J=8. 2Hz), 5. 53 (br), 3. 87 (3H, s), 3. 35 (br) ppm.

[0374]

[参考例1-4-5]

2-[(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジン-4-イルメチル)-

アミノ] -1H-ベンズイミダゾールー4-カルボン酸メチルエステルの合成 4-アミノメチルーピペリジン-1-カルボン酸tertーブチルエステル(3.29g、15.4mmol)をアセトニトリル(40ml)に溶解し、氷浴で冷却した。これに1,1-チオカルボニルジイミダゾール(3.28g、18.4mmol)及びイミダゾール(314mg、4.6mmol)のアセトニトリル溶液(30ml)を滴下し、室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応液に2,3-ジアミノー安息香酸メチルエステル(3.07g、18.5mmol)を加え、50℃で終夜攪拌した。その後に、ジイソプロピルカルボジイミド(2.84ml,18.5mmol)を加えて80℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(nーヘキサン/酢酸エチルエステル=3/2→酢酸エチルエステル/メタノール/トリエチルアミン=10/1/0.1)で精製して、2-[(1-tertーブトキシカルボニルーピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボン酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。収量5.47g、収率91.4%、[M+1]=389.2。

[0375]

[参考例1-4-6]

2- [(ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾール -4-カルボン酸メチルエステルの合成

2-[(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジン-4-イルメチル) -アミノ]-1H-ベンズイミダゾールー4ーカルボン酸メチルエステル(2. 28g、5.87mmol)をメタノール(3ml)に溶解し、4規定塩化水素 -1,4-ジオキサン溶液(10ml、40mmol)を加え、室温で終夜攪拌 した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルエステルで洗浄後に乾燥して、2-[(ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾールー4ー カルボン酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。

収量1.19g、収率56.1%、[M+1]=289.2。

[0376]

[実施例1-4-1]

2-[(ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル(20mg、0.055mmol)をジメチルスルホキシドー酢酸(10:1)に溶解し、2-ヒドロキシー3,5-ジクロロベンズアルデヒド(32.0mg、0.166mmol)及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(35.0mg、0.166mg)を加え、50℃で2日間攪拌した。反応液にメタノール(1ml)を加えて、1分間攪拌した後に、SCX固相抽出(ボンドエルートSCX500MG)にて精製した。これをさらに分取HPLCで精製して、2-{[1-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシーベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ}-1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボン酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。収量10.1mg、収率39.3%、純度94.0%、[M+1]=463.1

[0377]

[実施例1-4-2から実施例1-4-9]

化合物番号1-4-2から1-4-9までの化合物は、実施例1-4-1に従い、対応する原料より合成した。結果を表12に示す。

[0378]

[参考例1-4-7]

2-[(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジンー4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾールー4-カルボン酸の合成

2-[(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジン-4-イルメチル) ーアミノ]-1H-ベンズイミダゾールー4ーカルボン酸メチルエステル(5. 47g、14.1mmol)をメタノール(60ml)に溶解し、水酸化リチウム水溶液(4mol/L、20ml、80mmol)を加え、50℃で終夜攪拌した。反応液を氷浴で冷却し、6規定塩酸(5ml)を滴下した。さらに1規定塩酸を徐々に加えながら、pH約7.5に調製し、氷浴中1時間攪拌を続けた。析出物を濾取して、酢酸エチルエステル及び水で洗浄した。これを減圧乾燥して 2-[(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジンー4ーイルメチル)ーアミノ]-1H-ベンズイミダゾールー<math>4-カルボン酸を得た。LC-MSにより同定した。

収量3.68g、収率69.7%、[M+1] = 375.2。

[0379]

[参考例1-4-8]

 $4-\{[4-(2-メトキシーエチルカルバモイル)-1 H-ベンズイミダゾールー2-イルアミノ]-メチル<math>\}$ -ピペリジンー1-カルボン酸tert-ブチルエステルの合成

2-[(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]-1H-ベンズイミダゾールー4ーカルボン酸(1.20g、3.20mmol)を、ジメチルホルムアミドとテトラヒドロフランの混合溶媒(1:1、20ml)に懸濁させ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(737mg、4.81mmol)及び2-メトキシーエチルアミン(0.42ml、4.8mmol)を加えた。さらに1-エチルー3ー(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.90g、6.40mmol)を加えた後、室温で4時間攪拌した。反応液に水(100ml)を加え、酢酸エチルエステル(150ml×3回)で抽出し、有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。これを減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルエステル/メタノール=30/1)で精製して、4ー{[4-(2-メトキシーエチルカルバモイル)-1H-ベンズイミダゾールー2ーイルアミノ]-メチル}ーピペリジン-1-カルボン酸tertーブチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。

収量1.30g、収率94.1%、純度:[M+1]=432.2。

[0380]

[参考例1-4-9]

 ールー2ーイルアミノ]ーメチル)ーピペリジン-1ーカルボン酸tertーブチルエステル(1.30g、3.01mmol)をメタノール(1ml)に溶解し、4規定塩化水素-1,4ージオキサン溶液(7.0ml、28.0mmol)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、真空乾燥して、2ー[(ピペリジン-4ーイルメチル)ーアミノ]ー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボン酸(2ーメトキシーエチル)ーアミドを得た。LCーMSにより同定した。

収量1. 23g、収率100%、純度: [M+1] = 332. 2。

[0381]

[実施例1-4-10]

2-{[1-(5-クロロー2-ヒドロキシーベンジル)ーピペリジンー4-イルメチル]ーアミノ}-1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボン酸(2-メトキシーエチル)ーアミドの合成

2-[(ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸(2-メトキシーエチル)-アミド(20mg、0.049mmo1)を、ジメチルスルホキシドー酢酸(10:1、0.50m1)に溶解し、2-ヒドロキシ-5-クロロベンズアルデヒド(23mg、0.15mmo1)、及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(31mg、0.15mg)を加え、50℃で2日間攪拌した。反応液にメタノール(1m1)を加えて、1分間攪拌した後に、SCX固相抽出(ボンドエルートSCX500MG)にて精製した。これをさらに分取HPLCで精製して、2-{[1-(5-クロロー2-ヒドロキシーベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ}-1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボン酸(2-メトキシーエチル)-アミドを得た。LC-MSにより同定した。

収量9.4mg、収率40.6%、純度94.0%、[M+1]=472.2。 【0382】

[実施例1-4-11から実施例1-4-17]

化合物番号1-4-11から1-4-17の化合物の合成は、実施例1-4-10に従い、対応する原料より合成した。結果を表12に示す。

[0383]

[参考例1-4-10]

 $2-\{[1-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシーベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ}-1H-ベンズイミダゾールー<math>4-$ カルボン酸の合成

 $2-\{[1-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシーベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ\}-1H-ベンズイミダゾールー4ーカルボン酸メチルエステル (993 mg、2.14 mmo1)をメタノール (10 m1)に懸濁し、水酸化リチウム水溶液 (4 M、5.4 m1、21.4 mmo1)を加えた。反応液を50℃で2時間攪拌した後に、室温に冷却した。これに1規定塩酸を滴下して、<math>pH$ 約6.0に調製した。酢酸エチルエステル (1 m1)を加えて3時間攪拌した後に、析出物を濾取し、 $2-\{[1-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシーベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ\}-1H-ベンズイミダゾールー4ーカルボン酸を得た。LC-MSにより同定した。$

収量802.6mg、収率83.5%、[M+1]=449.1。

[0384]

[実施例1-4-18]

2-{[1-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシーベンジル)ーピペリジンー 4-イルメチル]ーアミノ}-1H-ベンズイミダゾールー4-カルボン酸イソ プロピルアミドの合成

 $2-\{[1-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシーベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ\}-1 Hーベンズイミダゾールー4ーカルボン酸(30.0 mg、0.0668 mmo1)を、ジメチルホルムアミド(0.50 m1)に懸濁させた。これに1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(30.6 mg、0.200 mmo1)、イソプロピルアミン(11.8 mg、0.200 mmo1)、ジイソプロピルカルボジイミド(30.8 <math>\mu$ 1、0.200 mmo1)を加え、40℃で終夜攪拌した。反応液にメタノール(2 m1)を加えて、10分間攪拌した後に、反応液をSCX(ボンドエルートSCX500 MG)に付し、メタノールでSCXを洗浄した。2規定アンモニアメタノール溶液で溶

出後、溶媒を減圧下に留去し、残渣を得た。残渣を分取HPLCにより精製して、2-{[1-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシーベンジル)ーピペリジン-4-イルメチル]ーアミノ}-1H-ベンズイミダゾールー4ーカルボン酸イソプロピルアミドを得た。LC-MSにより同定した。

収量25.6mg、収率78.1%、純度97.3%、[M+1] = 490.1 【0385】

[実施例1-4-19から実施例1-4-30]

化合物番号1-4-19から1-4-30の化合物は、実施例1-4-18に 従い、対応する原料より合成した。結果を表12に示す。

[0386]

【表233】

表 12

化合物No.1-4-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	10	39	463.4	463.1
2	19	80	428.9	429.1
3	28	100	473.4	473.1
4	18	74	439.5	440.1
5	26	100	428.5	429.2
6	28	100	431.5	432.2
7	28	100	434.6	435.1
. 8	24	98	406.5	407.2
9	294	44	447.4	447.1
10	9	41	472.0	472.2
11	11	42	516.4	518.1(Br)
12	17	74	482.5	483.2
13	12	49	506.4	506.1
14	6	27	471.6	472.2
15	10	43	474.6	475.2
16	14	59	477.6	478.2
17	22	. 96	449.6	450.2
18	26	78	490.4	490.1
19	18	56	476.4	476.1
20	24	68	520.5	520.2
21	23	66	518.4	518.1
22	. 4	22	517.5	517.3
23	9	51	503.5	503.3
24	13	67	575.5	575.3
25	2 .	12	518.4	518.3
26	21	116	518.4	518.3
27	11	62	490.4	490.2
28	11	61	522.5	522.3
29	13	69	536.5	536.3
30	7	84	475.4	475.2

[0387]

[参考例1-5-1]

3,4-ジアミノ安息香酸エチルエステルの合成

3,4ージアミノ安息香酸(2.003g、13.17mmol)、トリフェニルホスフィン(4.248g、16.20mmol)をトルエン(20ml)とテトラヒドロフラン(10ml)に懸濁させた。エタノール(2ml)を加えて得られた茶褐色懸濁液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(2.5ml、9.96mmol)を滴下し、室温で3.5時間撹拌した。さらにアゾジカルボン酸ジイソプロピル(1.5ml、5.98mmol)を滴下して、室温で1時間撹拌し、得られた反応混合物から1規定塩酸(100ml×2回)により抽出し、水層を酢酸エチルエステル50mlで洗浄した。水層へ2規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pH>11とした後、析出物を酢酸エチルエステル(100mlで2回)抽出した。有機層を飽和食塩水(50ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で終夜乾燥させた。乾燥剤の濾別、濾液の濃縮の後、3,4ージアミノ安息香酸エチルエステルを薄黄色固体として得た。LC-MSにより同定した

収量1.547g、収率65%、実測値ESI/MS m/e 181.1 (M+1)。

[0388]

下記の化合物についても、参考例1-5-1と同様に、対応する原料を使用して合成した。

- 3, 4-ジアミノ安息香酸イソプロピルエステル:収量1.302g、収率49%
- 3,4-ジアミノ安息香酸イソブチルエステル:収量2.014g、収率72%
- 3, 4-ジアミノ安息香酸ベンジルエステル:収量0.331g、収率10%
- 3, 4-ジアミノ安息香酸シクロヘキシルエステル:収量0.245g、収率8%

[0389]

[参考例1-5-2]

2-[(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジン-4-イルメチル)-

アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル合成 4-アミノメチルーピペリジン-1-カルボン酸tertーブチルエステル(0.394g、1.84mmo1)を、アセトニトリル (3m1) に溶解した。 0°で、チオカルボニルジイミダゾール (0.340g、1.91mmol) と イミダゾール (0.052g、0.77mmo1) のアセトニトリル溶液 (6 m 1) を、3分間かけて滴下した。室温で1時間撹拌後、反応液へ3,4-ジアミ ノ安息香酸エチルエステル(O.371g、2.06mmol)を加え、50℃ で5. 5時間撹拌した。更に、ジイソプロピルカルボジイミド(0.32m1) を加え、50℃で終夜撹拌した。得られた反応混合物へ飽和食塩水を加えて、酢 酸エチルエステル(100m1)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で終 夜乾燥させた。乾燥剤の濾別、濾液の濃縮の後に得られた茶褐色油状物を、シリ カゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=49/1→1 9/1) にて精製し、黄色アモルファス状固体の2-[(1-tert-ブトキ シカルボニルーピペリジンー4 ーイルメチル)-アミノ] -1 H-ベンズイミダ ゾールー5ーカルボン酸エチルエステルを得た。 収量0.838g、収率%、実測値ESI/MS m/e 403.2 (M+1

[0390]

)。

[参考例1-5-3]

2-[(ピペリジンー4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾール <math>-5-カルボン酸エチルエステルの合成

2-[(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジンー4ーイルメチル) -アミノ]-1H-ベンズイミダゾールー5ーカルボン酸エチルエステルをテトラヒドロフラン(2m1)に溶解し、4規定塩化水素/1,4ージオキサン溶液(3m1)を加えた。不溶物が析出したため、エタノール(5m1)を加えて溶解し、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮して、赤色アモルファス状固体の2-[(ピペリジン-4ーイルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾールー5ーカルボン酸エチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。

収量0.942g、収率100%、実測値ESI/MS m/e 303.1(

M+1).

[0391]

[実施例1-5-1]

 $2-\{[1-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸エチルエステルの合成$

2-[(ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル(0.1mmol)のジメチルホルムアミドー酢酸(10:1)溶液(1.0ml)に、3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(0.3mmol)とナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.3mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液にメタノール(1.0ml)を加え反応を停止し、1時間攪拌後、溶液をSCX(ボンドエルートSCX500MG)に付した。メタノール、続いてクロロホルム/メタノール(1/1)混合溶液で、SCXを洗浄後、0.5規定アンモニアジオキサン溶液で溶出した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣を分取HPLCに付し、2-{[1-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル得た。LC-MSにより同定した。

収量1.6mg、収率3.4%、純度98%、実測値ESI/MS m/e 477.1 (M+1)。

[0392]

[実施例1-5-2から実施例1-5-8]

化合物番号1-5-2から1-5-8の化合物は、参考例1-5-1から参考例1-5-3、実施例1-5-1に従い、対応する原料より合成した。結果を表13に示す。

[0393]

[参考例1-5-4]

- 3、4-ジアミノ安息香酸メチルエステルの合成
 - 3, 4-ジアミノ安息香酸 (25.0g、164mmol) のメタノール溶液

(164m1)に、0℃でゆっくりと塩化チオニル(13.0m1、180mm o1)を滴下した。室温で終夜攪拌後、更に80℃で終夜攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、析出した固体を濾別しメタノールで洗浄した。濾液は減圧下に濃縮して得られた固体を濾別し、メタノールで洗浄した。得られた固体全てを減圧下60℃で乾燥させ、3,4-ジアミノ安息香酸メチルエステルを得た。NMRにより同定した。

収量31.16g、収率79%。

1_{H-NMR} (270MHz, CDCl₃): 3. 76 (s, 3H), 6. 85 (
d, 1H, J=8. 6Hz), 7. 63 (dd, 1H, J=1. 9, 8. 6Hz)
), 7. 78 (d, 1H, J=1. 9Hz).

[0394]

[実施例1-5-9から実施例1-5-13]

化合物番号1-5-9から1-5-13の化合物は、参考例1-5-4、参考例1-5-2、参考例1-5-3、実施例1-5-1に従い対応する原料より合成した。結果を表13に示す。

[0395]

[参考例1-5-5]

4-メチルアミノー3-ニトロー安息香酸メチルエステルの合成

4-フルオロ-3-ニトロー安息香酸メチルエステル(507.3mg、2.55mmol)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解し、氷浴中でメチルアミン(2.0Mテトラヒドロフラン溶液、2.55ml、5.09mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮して、酢酸エチルエステル(20ml)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。これを減圧濃縮して得られた残渣を、メチルアミンーテトラヒドロフラン溶液(2.0M、3ml)に溶解し、密封して50℃で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して酢酸エチルエステル(30ml)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。これを減圧濃縮して、4-メチルアミノ-3-ニトロー安息香酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。

収量540mg、収率100%、 [M+1] =211. 1。

[0396]

[参考例1-5-6]

3-アミノ-4-メチルアミノ-安息香酸メチルエステルの合成

4-メチルアミノ-3-ニトロー安息香酸メチルエステル(540mg、2.5mmol)を酢酸エチルエステルエステルメタノール(2:1)(20ml)に溶解し、窒素雰囲気下で10%パラジウムーカーボン粉末(5mol%)を加えた。水素雰囲気下で4時間攪拌した後、反応液をセライトを通じて濾過した。 濾液を減圧濃縮して、3-アミノー4-メチルアミノー安息香酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。

収量441mg、収率100%、 [M+1] =181.1。

[0397]

[実施例1-5-14から実施例1-5-16]

化合物番号1-5-14から1-5-16の化合物は、参考例1-5-5、参 考例1-5-6、参考例1-5-2、参考例1-5-3、実施例1-5-1に従 い、対応する原料より合成した。結果を表13に示す。

[0398]

[参考例1-5-7]

4-tertーブトキシカルボニルアミノー3-ニトロー安息香酸メチルエステルの合成

4-アミノ-3-ニトロー安息香酸メチルエステル(1.03g、5.25mmol)をテトラヒドロフラン(50ml)に溶解し、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0Mテトラヒドロフラン溶液、10.5ml、10.5mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。これに二炭酸ジブチル(1.44ml、6.30mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)を滴下して、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に1規定塩酸を加えて、PH約6に調製した。これを酢酸エチルエステル(100ml×3)で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢

酸エチルエステル=9/1)で精製して、4-tert-ブトキシカルボニルア ミノ-3-ニトロー安息香酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した

収量1.11g、収率71.4%、[M+1] = 297.1。

[0399]

[参考例1-5-8]

3-アミノー4-tertーブトキシカルボニルアミノー安息香酸メチルエステルの合成

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ニトロー安息香酸メチルエス、テル(1.11g、3.75mmol)を酢酸エチルエステルメタノール(1:1)(30ml)に溶解した。窒素雰囲気下で10%パラジウムーカーボン粉末(200mg、5mol%)を加え、水素雰囲気下で終夜撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮して3-アミノ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノー安息香酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。収量924.1mg、収率92.3%、[M+1]=267.3。

[0400]

[参考例1-5-9]

4-tertーブトキシカルボニルアミノ-3-(2-ニトローベンゼンスルホニルアミノ) -安息香酸メチルエステルの合成

3-アミノー4-tertーブトキシカルボニルアミノー安息香酸メチルエステル(817.3mg、3.07mmol)をジクロロメタン(10ml)に溶解し、氷浴下でピリジン(0.373ml、4.60 mmol)、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(815mg、3.68mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。ピリジン(0.050ml)、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(135mg)を加え、さらに2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して、水(30ml)を加えた後に、酢酸エチルエステル(20ml×3)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後に結晶化した残渣を、n-ヘキサン-酢酸エチルエステル(4:1

)に懸濁した後に、濾取、乾燥させて4-tert-ブトキシカルボニルアミノ

-3-(2-二トローベンゼンスルホニルアミノ) -安息香酸メチルエステルを 得た。LC-MSにより同定した。

収量1.23g、収率88.7%。

[0401]

[参考例1-5-10]

4-tertーブトキシカルボニルアミノ-3-[メチル-(2-ニトローベンゼンスルホニル)-アミノ]-安息香酸メチルエステルの合成

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-ニトローベンゼンスルホニルアミノ) -安息香酸メチルエステル(1.23g、2.73mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、氷浴中で炭酸カリウム(1.13g、8.16mmol)とヨウ化メチル(0.254ml、4.09mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(100ml)を加え、これを酢酸エチルエステル(40ml×4)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後に結晶化した残渣を乾燥させて4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[メチルー(2-ニトローベンゼンスルホニル)-アミノ]-安息香酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。

収率1.41g、収率100%。

[0402]

[参考例1-5-11]

4-tertーブトキシカルボニルアミノー3-メチルアミノー安息香酸メチルエステルの合成

4-tertープトキシカルボニルアミノ-3-[メチルー(2-ニトローベンゼンスルホニル)ーアミノ]ー安息香酸メチルエステル(1.41g、2.73mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、氷浴中で炭酸カリウム(1.13g、8.16mmol)及びチオフェノール(0.307ml、2.99mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水(100ml)を加え、これを酢酸エチルエステル(40ml×3)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後の残

渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー($n-\Lambda$ キサン/酢酸エチルエステル=85/15)で精製して、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチルアミノー安息香酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。収量 <math>794.3mg、収率 62.7%、 [M+1]=281.1。

[0403]

[参考例1-5-12]

4-アミノー3-メチルアミノー安息香酸メチルエステルの合成

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチルアミノ-安息香酸メチルエステル(794.3mg、2.83mmo1)をメタノール(7.0ml)に溶解し、氷浴中で4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(3.54ml、14.3mmo1)を加え、室温で30分間攪拌した。さらに同量の4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液を加え、40℃で30分間攪拌した。反応液を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、これを酢酸エチルエステル(30ml×3)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後の残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチルエステル=4/1→3/2→1/1)で精製して、4-アミノ-3-メチルアミノー安息香酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。

収量342.7mg、収率67.2%、[M+1]=181.1。

[0404]

[実施例1-5-17から実施例1-5-19]

化合物番号1-5-17から1-5-19の化合物は、参考例1-5-7から 参考例1-5-12、参考例1-5-2、参考例1-5-3、実施例1-5-1 に従い、対応する原料より合成した。結果を表13に示す。

[0405]

[実施例1-5-20]

2- { [1- (3-フェニループロピル) -ピペリジン-4-イルメチル] -ア ミノ} -1H-ベンズイミダゾールー5-カルボン酸の合成

2- {[1-(3-フェニループロピル) -ピペリジン-4-イルメチル] -

アミノ} -1 H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(3.2 mmo1)をメタノール(10ml)に懸濁し、4 規定水酸化リチウム水溶液(5.4 ml、21.4 mmol)を加えた。反応液を50℃で2時間攪拌した後に、室温に冷却した。これに1規定塩酸を滴下して、p H約6.0に調製した。酢酸エチルエステル(1 ml)を加えて3時間攪拌した後に、析出物を濾取し、2-{[1-(3-フェニループロピル)ーピペリジン-4-イルメチル]ーアミノ}-1 H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸を得た。LC-MSにより同定した。

収量1.01g、収率79.9%、純度98.5%、[M+1]=393.1。 【0406】

[実施例1-5-21から実施例1-5-22]

化合物番号1-5-21から1-5-22の化合物は、実施例1-5-20に 従い、対応する原料より合成した。結果を表13に示す。

[0407]

[実施例1-5-23]

2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]ー1Hーベンズイミダゾールー5ーカルボン酸13(20.0mg、0.0480mmo1)、1ーヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(22.0mg、0.145mmo1)をテトラヒドロフランージメチルホルムアミド(1:1,0.500m1)に溶解した。これに、N,Nージメチルエチレンジアミン(0.0160m1、0.145mmo1)、及びN,Nージイソプロピルカルボジイミド(0.0220m1、0.145mmo1)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水(2m1)を加えて、10分間攪拌し、酢酸エチルエステル(1m1×3回)で抽出した。得られた酢酸エチルエステル層を、SCX固相抽出で精製した後に、HPLC分取で精製して、2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]ー1Hーベンズイミダゾー

ルー5-カルボン酸 (2-ジメチル) -アミドを得た。 L C - M S により同定した。

収量10.5mg、収率45.1%、純度100%、[M+1] = 485.4 【0408】

[実施例1-5-24から実施例1-5-190]

化合物番号1-5-24から1-5-190までの化合物は、実施例1-5-23に従い、対応する原料より合成した。結果を表13に示す。

[0409]

[参考例1-5-13]

2-[(1-t)フタレン-1-tルメチルーピペリジン-4-tルメチル)-アミノ]-ベンズイミダゾール-1, 5-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル 5-メチルエステルの合成

2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]-1H-ベンズイミダゾールー5ーカルボン酸メチルエステル(1g、2.33mmol)を1,4-ジオキサン(25ml)に溶解し、二炭酸ージーセーブチル(1017mg、4.66mmol)を加え、80℃で11時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/TEA=85/10/5)により精製し、2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]-ベンズイミダゾールー1,5ージカルボン酸1ーtertーブチルエステル5-メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。

収量1.1g、収率96%、LCMS(529.2m/z M+1)。

[0410]

[実施例1-5-191]

{2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジンー4ーイルメチル)ー アミノ]ー1Hーベンズイミダゾールー5ーイル}ーメタノールの合成

・窒素気流下で、2-[(1-t)7タレン-1-t)ルメチルーピペリジンー4-t イルメチル) -アミノ] -ベンズイミダゾールー1, 5-ジカルボン酸1-t e r t -ブチルエステル5-メチルエステル(940 mg, 1.78 mmo1)を

、乾燥テトラヒドロフラン (18m1) に溶解し、0℃でリチウム水素化アルミニウム (135mg、3.56mmo1) 加え、3時間攪拌した。飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、溶媒を減圧下に留去した。水が残っていたため、残渣を酢酸エチルエステルに溶解し、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下に留去し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール/TEA=90/5/5) により精製し、 {2-[(1-ナフタレンー1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾールー5-イル}-メタノールを得た。

収量822mg、収率91%、純度89.3%、LCMS(401.2m/z M+1)。

[0411]

[実施例1-5-192]

1ーヒドロキシー1ーオキソー1 H ー 1 λ^5 ーベンゾ [d] [1, 2] ヨードキソールー3ーオン (846 mg、3.02 mm o 1) のジメチルスルホキシド溶液 (10 m 1) を、 {2ー [(1ーナフタレンー1ーイルメチルーピペリジンー4ーイルメチル)ーアミノ]ー1 H ーベンズイミダゾールー5ーイル}ーメタノール (807 mg、2.01 mm o 1) のジメチルスルホキシド溶液 (10 m 1) に加え、室温で9時間攪拌した。氷水(200 m 1) に反応溶液を流し込み、室温で30分攪拌後、酢酸エチルエステルを加え、10分間激しく攪拌し抽出を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルエステル/メタノール=9/1)により精製した。さらに分取HPLCで精製し、2ー [(1ーナフタレンー1ーイルメチルーピペリジンー4ーイルメチル)ーアミノ]ー1 Hーベンズイミダゾールー5ーカルボアルデヒドを得た。

収量34mg、収率4%、純度100%、LCMS (399.2m/z M+1)。

[0412]

[実施例1-5-193]

2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボニトリルの合成

窒素気流下で、2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボアルデヒド(2.7mg、0.0570mmol)を無水ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩(8mg、0.115mmol)と6規定塩酸一滴を加えた後、80℃で2時間30分攪拌した。5規定水酸化ナトリウム水溶液2滴を加え、酢酸エチルで抽出後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去し、残渣を得た。残渣に、無水ジメチルホルムアミド(1ml)と4規定塩化水素/1,4-ジオキサン溶液を9滴加え、100℃で12時間攪拌した。5規定水酸化ナトリウム水溶液で中和後、同様の抽出処理を行い、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン=85/10/5)で精製し、2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]-1H-ベンズイミダゾールー5-カルボニトリルを得た。

収率29%、純度99.3%、収量6.6mgで得た。LCMS(396.3m /z M+1)。

[0413]

[参考例1-5-14]

2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル).-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]ー1-(2-トリメチル シラニルーエトキシメチル)ー1H-ベンズイミダゾールー5-カルボン酸メチ ルエステルの合成

2-[(1-t) フェンタレンー 1-t ルメチルーピペリジンー 4-t ルメチル)ー アミノ] -1 Hーベンズイミダゾールー 5-t カルボン酸メチルエステル(1 g、2.33 mmol)を、窒素気流下で、無水テトラヒドロフラン(30 ml)に

溶解し、0℃に冷却した。60%水素化ナトリウム(187mg、4.89mm o 1)を加え、0℃で72分間攪拌した。2ー(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(815.8mg、4.89mmo 1)を加え、0℃で30分攪拌後水を加えた。この溶液を、酢酸エチル続いてジクロロメタンで抽出し、それぞれを飽和食塩水で洗浄後、合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルエステル/ヘキサン=2/3→3/2→1/0(随時変更した展開溶媒の比率。))により精製し、2ー[(1ーナフタレンー1ーイルメチルーピペリジンー4ーイルメチル)ー(2ートリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]ー1ー(2ートリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1Hーベンズイミダゾールー5ーカルボン酸メチルエステルを得た。LCーMSにより同定した。収量624mg、収率39%、純度95.1%、LCMS(689.3m/ z M+1)。

[0414]

[参考例1-5-15]

[2-[(1-t)7タレン-1-イルメチルーピペリジンー4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)-アミノ<math>]-1-(2-h)メチルシラニルーエトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾールー5-イル]-メタノールの合成

窒素気流下で、2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4- イルメチル) - (2-トリメチルシラニルーエトキシメチル) - アミノ] - 1- (2-トリメチルシラニルーエトキシメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 ーカルボン酸メチルエステル(<math>624mg、0.91mmo1)を無水テトラヒドロフラン(10m1)に溶解し、0°Cでリチウム水素化アルミニウム(72.4mg、1.82mmo1)を加え、そのまま 2時間攪拌した。飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチル続いてジクロロメタンで抽出した。それぞれを飽和食塩水で洗浄後、合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し [2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)- (2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)- アミノ] - 1- (2

ートリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1 Hーベンズイミダゾールー5 Hーベンズイミダゾールー5 Hール 1 Hーベンズイミダゾールー1 H

収量568mg、収率95%、純度89.4%、LCMS(661.4m/z M+1)。

[0415]

[参考例1-5-16]

2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)-アミノ]-1-(2-トリメチル シラニルーエトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボアルデヒ ドの合成

[2-[(1-ナフタレン-1ーイルメチルーピペリジン-4ーイルメチル) - (2-トリメチルシラニルーエトキシメチル) - アミノ] - 1-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル) ー1 Hーベンズイミダゾールー5ーイル] ーメタノール3 (467mg、0.71mmol)のジメチルスルホキシド溶液(5ml)を、1ーヒドロキシー1ーオキソー1 H-1 λ^5 ーベンゾ[d][1,2]ヨードキソールー3ーオン297mg(1.06mmol)のジメチルスルホキシド溶液(5ml)に加え、室温で18時間攪拌した。氷水(200ml)に反応溶液を流し込み、室温で30分攪拌後、酢酸エチルエステルを加え10分間激しく攪拌し、抽出を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、2-[(1ーナフタレン-1ーイルメチルーピペリジン-4ーイルメチル)-(2ートリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]ー1-(2ートリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1 Hーベンズイミダゾールー5ーカルボアルデヒドを得た。収量475mg、収率100%、純度83.2%、LCMS(659.3m/zM+1)。

[0416]

[参考例1-5-17]

1ー[2ー[(1ーナフタレンー1ーイルメチルーピペリジンー4ーイルメチル)ー(2ートリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]ー1ー(2ートリ

メチルシラニルーエトキシメチル) -1 H-ベンズイミダゾール-5-イル] -プロパン-1-オルの合成

窒素気流下に、2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]-1-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1 Hーベンズイミダゾールー5ーカルボアルデヒド(86mg、0.131mmo1)を無水テトラヒドロフラン(1.2ml)に溶解し、0℃でエチルマグネシウムブロミド(0.26ml、1Mテトラヒドロフラン溶液)を加え、添加後室温で13分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルエステルで抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、次に溶媒を減圧下に留去し、1-[2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]-1-(2ートリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]ー1ー(2ートリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1Hーベンズイミダゾールー5ーイル]ープロパン-1ーオルを得た。

収量92.5mg、収率100%、純度88%、LCMS(689.3m/z M+1)。

[0417]

. [実施例1-5-194]

 $1-\{2-[(1-ナフタレンー1-イルメチルーピペリジンー<math>4-イルメチル$) ーアミノ] -1 $H-ベンズイミダゾールー<math>5-イル\}$ ープロパンー1-オルの合成

1-[2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]-1-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1H-ベンズイミダゾールー5ーイル]ープロパン-1-オル(50mg、0.073mmo1)を無水ジメチルホルムアミド(2m1)に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム(0.5m1、1.0Mテトラヒドロフラン溶液)を加え、100℃で13時間攪拌した。酢酸エチルエステル、水を加えた後、水層をpH11にして、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、次に無水硫酸ナトリウムによる乾燥を行

収量1.08mg、収率3%、純度100%、LCMS(429.2m/z M+1)。

[0418]

[参考例1-5-18]

1-[2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]-1-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1Hーベンズイミダゾールー5ーイル]ープロバン-1ーオル(72mg、0.10mmol)のジメチルスルホキシド溶液(1ml)を、1-ヒドロキシー1ーオキソー1Hー125ーベンソ[d][1,2]ヨードキソールー3ーオン(44mg、0.157mmol)のジメチルスルホキシド溶液(1ml)に加え、室温で18時間攪拌した。氷水(50ml)に反応溶液を流し込み、室温で30分攪拌後、酢酸エチルエステルを加え、10分間激しく攪拌し抽出を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、1ー[2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)ー(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]ー1-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーフロパン-1-オンを得た。

収量64mg、収率89%、純度92.8%、LCMS(687.4m/z M+1)。

[0419]

[実施例1-5-195]

 $1-\{2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル) -アミノ] -1H-ベンズイミダゾールー<math>5-イル\}$ ープロパンー1-オンの合成

1-[2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]-1-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1Hーベンズイミダゾールー5ーイル]ープロパン-1ーオン(32mg、0.047mmo1)を、無水ジメチルホルムアミド(1m1)に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム(0.8ml、1.0Mテトラヒドロフラン溶液)と水(5μ1)を加え、100℃で2時間30分間攪拌した。水と酢酸エチルエステルを加え、酢酸エチルエステル抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、次に無水硫酸ナトリウムによる乾燥を行い、溶媒を減圧下に留去し得られた残渣を、薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/TEA=85/10/1)により精製した。さらにHPLC分取と薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=8/2)により精製し、1-{2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]ー1Hーベンズイミダゾールー5ーイル}ープロパン-1ーオンを得た。

収量2.04mg、収率10%、純度100%、LCMS(427.2m/z₀M+1)。

[0420]

[実施例1-5-196と実施例1-5-197]

化合物番号1-5-196と1-5-197の化合物は、実施例1-5-19 5に従い、対応する原料より合成した。結果を表13に示す。

[0421]

【表234】

表 13·

化合物No.1-5-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1 1	2	3	477.4	477.1
2	14	31	442.9	443.1
	15	35	442.6	443.2
3	12	29	420.6	421.2
4	1	2	491.4	491.2
5	4	9	457.0	457.2
6	11	26	456.6	457.2
7	21	52	434.6	435.2
8	48	92	428.5	429.1
9 .	40 51	100	406.5	407.2
10	8	20	463.4	463.1
11		36	439.5	440.1
12	13	58	434.6	435.1
13	500	28	477.4	477.1
14	19	100	442.6	443.2
15	41	100	420.6	421.2
. 16	45	24	477.4	477.1
17	6	99	442.6	443.2
18	23	100	420.6	. 421.2
19	24	80	392.5	393.1
20	1010		417.5	418.1
21	994	93	459.3	459.4
22	458	67	484.6	485.4
23	11	45	498.6	499.4
24	10	43	556.7	557.5
25	. 39	100	499.6	500.3
26	13	53	439.0 471.6	472.3
27	13	57		504.4
28	12	51	503.6	518.4
29	4	16	517.7	456.4
30	17	51	455.6 450.6	470.3
31	12	35	469.6	484.4
32	8	23	483.7	470.4
33	3	. 10	469.6	470.4

[0422]

【表235】

			表13のつづき1	
34	7	18	499.6	500.4
35	17	52	457.6	458.4
36	15	43	471.6	472.3
37	6	19	456.6·-	457.4
38	25	100	433.6	434.2
39	10	43	462.6	463.2
40	4	16	476.6	477.2
41	7	27	534.7	535.3
42	9	36	477.6	478.2
43	. 8	36	435.6	436.2
44	· 29	100	477.6	478.2
45	27	100	449.6	450.2
46	29 .	100	481.6	482.3
47	29 ,	100	495.7	496.3
48	14	61	458.6	459.2
49	9	39	487.7	488.3
50	11	47	502.6	503.3
51	10	. 42	474.6	475.2
52	9	39	506.7	507.2
53	10	38	520.7	521.3
54	11	24	456.0	456.2
55	13	27	485.0	485.2
56	8	16	499.0	499.2
57 ′	9	16	557.1 .	557.2
58	16	32	500.0	500.1
59	10	20	500.0	500.2
60	15	32	472.0	472.2
61	17	34	504.0	504.1
62	19	. 37	518.1	518.2
63	21	48	440.0	440.2
64	8	17	469.0	469.1
65	23	48	483.0	483.2
66	19	35	541.1	541.2
67	9	19	484.0	484.2

442.1

484.1

5

23

2

11

442.0

484.0

68

69

[0423]

【表236】

表13のつづき2

70	26	53	488.0	488.2
71	29	58	502.1	502.2
72	21	46	456.0	456.1
73	14	31	457.6	458.2
74	15	34	435.6	436.2
75	5	11	460.6	461.2
76	14	31	458.0	458.1
77	11	25	442.0	442.1
78 -	14	32	441.6	442.2
79	12	29	419.6	420.2
80	10	22	444.6	445.2
81	15	34	442.0	442.2
82	10	23	426.0	426.1
83	9	21	427.5	428.2
84	10	25	405.5	406.2
85	2	5	430.6	431.2
86 .	10	23	427.9	428.1
87	23	56	411.9	412.2
88	12	45	522.5	522.0
89	13	52	518.4	518.1
90	6	29	474.4	474.0
91	11	47	503.5	503.1
92	10	41	517.5	517.1
93	6	26	518.4	518.1
94	5	20	490.4	490.0
95	11	42	575.5	575.1
96	9	37	536.5	536.0
97	18	60	475.4	475.2
98	24	92	490.4	490.0
99	12	28	476.4	476.0
100	8	15	557.5	557.3
101	5	10	543.5	543.3
102	5	9	526.5	526.3
103	5	8	538.5	538.1
104	5	10	516.5	516.3
105	5	10	542.6	542.3

【0424】

表1	3 0	つづ	き3	
----	------------	----	-----------	--

106	8	16	514.4	514.2
107	2	5	486.4	486.2
108	4	9	478.4	484.3
109	4	7	544.5	544.2
110	11	20	546.5	546.3
111	3	5	560.5	560.3
112	10	20	517.5	517.2
113	12	22	530.5	531.3
114	10	21	471.4	471.1
115	3	5	532.5	532.3
116	7	14	472.4	473.3
117	10	18	516.5	516.3
118	9 .	18	502.5	502.0
119	7	14	543.5	543.3
120	3	6	486.4	486.3
121	4	8	502.5	502.3
122	10	. 19	528.5	528.2
123	7	14	502.5	502.0
124	9	18	488.5	488.2
· 125	. 7	13	570.6	570.2
126	33	70	472.4	473.3
127	20 .	38	542.6	543.3
128	33	60	545.6	545.3
129	24	47	516.5	517.3
130	[:] 31	56	545.6	545.4
131	28	. 55	502.5	503.3
132	32	70 .	460.4	461.2
133	23	45	518.5	519.3
134	25	48	530.5	531.3
135	23	45	502.5	503.3
136	23	44	518.5	519.3
137	19	37	520.5	521.3
138	16	30	528.5	529.3
139	19	36	528.5	529.3
140	33	70	470.4	471.3
141	19	34	556.6	557.4

【0425】 【表238】

表1	3 の	つづ	ŧ	4
----	------------	----	---	---

142	15	30	517.5 ·	517.3
143	. 17	. 34	488.5	489.3
144	20	41	488.5	489.3
145	20	41	488.5	489.3
146	7	14	516.5	517.3
147	22	41	531.5	529.3
148	17	30	559.5	559.3
149	16	34	474.4	475.2
150	21	41	500.5 ·	501.3
151	15	29	514.5	515.3
152	9	18	504.5	505.3
153	34	58	573.6	573.4
154	28	56	504.5	504.3
155	35	61	571.6	571.4
156	31	59	529.5	529.3
157	28	48	587.6	587.4
158	20	36	546.5	547.3
159	3	6	500.5	500.2
160	2	3	502.4	502.3
161	2	4	528.5	528.2
162	1	2	516.5	516.3
163	1	2	532.5	532.3
164	2	4	517.5	517.3
165	36	71	503.4	503.3
166	19	38	489.4	489.2
167	6	10	550.5	550.3
168	3	6	503.4	503.3
169	2	4	485.4	485.2
170	1	2	502.5	502.1
171	2	3	508.9	508.1
172	4	6	559.6	559.3
173	3	6	502.5	502.0
174	22	37	589.6	589.4
175	21	35	603.6	603.3
176	5	10	523.5	523.2 523.2
177	6	12	523.5	523.2

[0426]

【表239】

			表13のつづき5		
178	5	10	523.5	523.2	
179	5	11	504.5	504.3	
180	7	14	508.5 ,	508.2	
181	2	3	520.9	520.2	
182	2	3	488.5	488.2	
183	4	7	538.5	538.1	
184	821	100	400.5	401.2	
185	34	4	398.5	399.2	
186	7	29 .	395.5	396.3	
. 187	1	3	428.6	429.2	
188	2	9	426.6	427.2	
189	4	1	412.5	413.2	
190	3	1	440.6	441.2	
196	7	18	85.0	500.4	
197	871	41	90.0	429.2	

[0427]

[実施例1-6-1]

[1-(3,4-ジクロローベンジル)ーピペリジン-4-イルメチル]ー(1-エチル-1H-ベンズイミダゾールー2ーイル)ーアミンの合成

(1 Hーベンズイミダゾールー2ーイル)ー [1ー(3,4ージクロローベンジル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーアミン(20mg、0.05mmol)をジメチルホルムアミド(1m1)に溶かし、臭素化エチル(0.075mmol)と水素化ナトリウム(0.1mmol)を加え、室温で3時間30分攪拌した。反応溶液に氷、希塩酸を加え反応を停止し、溶液をSCX(ボンドエルートSCX500MG)に付した。SCXをメタノールで洗浄後、2規定アンモニアメタノール溶液で溶出し、得られた溶出液を減圧下に留去した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルエステル/ジクロロメタン/メタノール=60/25/10/5)により精製し、[1ー(3,4ージクロ

ローベンジル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ー(1ーエチルー1 Hーベンズイミダゾールー2ーイル)ーアミンと [1ー(3, 4ージクロローベンジル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーエチルー(1ーエチルー1 Hーベンズイミダゾールー2ーイル)ーアミンを得た。 LCーMSにより同定した。

収量7.7mg、収率35%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 4 45.1 (M+1)。

[0428]

[実施例1-6-2]

化合物番号1-6-2の化合物、 [1-(3,4-ジクロローベンジル)ーピペリジン-4-イルメチル]ーエチルー(1-エチルー1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ーアミンは、実施例1-6-1に従い、対応する原料より合成した。

収量5.8 mg、収率28%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 4 17.0 (M+1)。

[0429]

[実施例1-6-3から実施例1-6-15]

化合物番号1-6-3から1-6-15の化合物は、実施例1-6-1に従い 、対応する原料より合成した。結果を表14に示す。

[0430]

【表240】

表 14

化合物No.1-6-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	6	28	417.4	417.0
2	8	35	445.4	445.1
3	.15	52	569.6 ·	569.3
	^	22	479.5	479.3
.4	6	, 23 20	557.6	557.2
5	6 ·	26	473.5	473.1
6	1	3	625.7	625.4
7	9	34	507.5	507.3
8	2	7	461.4 [°]	461.2
. 9		24	517.5	517.2
10	6	13	446.4	446.2
11	. 3	15	460.4	460.1
12	3		461.4	461.2
13	8	33	442.4	443.1
14	4	20		489.2
15	. 6	24	489.4	700.2

[0431]

《キナゾリノン誘導体の合成法 その1》

[参考例 2 - 1]

{1-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-ピペリジル}メチルアミ ンの合成

4-アミノメチルピペリジン(13.7g、120mmol)をアセトニトリ ル (200m1) に溶解し、炭酸カリウム (11.057g、80mmo1) と 3, 4-ジクロロベンジルクロリド (7.818g、40mmo1) を加えて、 60℃で終夜撹拌した。反応終了後、ろ別を行い、溶媒を留去した。シリカゲル カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン= 90/5/5) により精製し、 {1-[(3,4-ジクロロフェニル) メチル] -4-ピペリジル}メチルアミンを得た。LC-MS測定により同定した。

収量10.8g、収率定量的、M+1=273.1。

[0432]

[参考例 2-2]

収量2624mg、収率98%、M+1=554.1。

[0433]

[参考例2-3]

アミノ [({1 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) メチル] (4 - ピペリジル) } メチル) アミノ] メタン-1 - チオンの合成

N-{[({1-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル](4-ピペリジル)} メチル) アミノ] チオキソメチル} (フルオレン-9-イルメトキシ) カルボキシアミド(553mg、1mmol)をDMF(4ml)に溶解し、ピペリジン(0.989ml、10mmol)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応終了後、水(20ml)を加えて、酢酸エチル(20ml×3)で抽出した。抽出した有機層を水(100ml×2)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ別し濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルノメタノール=1/0→4/1)により精製し、アミノ[({1-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル](4-ピペリジル)}メチル)アミノ]メタン-1ーチオンを得た。LC-MS測定により同定した。

収量284mg、収率86%、M+1=332.0。

[0434]

[参考例2-4]

({1-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル](4-ピペリジル)}メチル) (イミノメチルチオメチル)アミンの合成

アミノ [({1-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル] (4-ピペリジル) メチル) アミノ] メタン-1ーチオン (148mg、0.446mmol) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、ヨウ化メチル (71mg、0.491mmol) を加えて、室温で終夜撹拌した。反応終了後、濃縮し、デシケーター中で減圧乾燥し、({1-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル] (4-ピペリジル) メチル) (イミノメチルチオメチル) アミンを得た。LC-MS測定により同定した。

収量211mg、収率定量的、M+1=346.1。

[0435]

[実施例2-1]

 $2-[({1-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-ピペリジル}メ$ チル) アミノ] ヒドロキナゾリンー4-オンの合成

収量27mg、収率44%、M+1=417.1。

[0436]

[実施例2-2~2-3]

化合物番号2-2から2-3の化合物は、それぞれ対応する反応物を用いて、 実施例2-1の方法に従い合成した。結果を表15に示す。

[0437]

《キナゾリノン誘導体の合成法 その2》

[参考例2-5]

2-メチルチオヒドロキナゾリン-4オンの合成

2-メルカプト-4 (3H) キナゾリノン (25mmol, 4.45g) を水 (100ml) と2N-NaOH (1.1eq, 14ml) の混合水溶液に溶解し、MeI(1.1eq, 1.72ml) を加えて、室温で2時間30分撹拌した。反応終了後、ろ別し、水180mlを加えて洗浄し、減圧下、デシケーター中で4時間乾燥した。LC-MSにより同定した。

収率定量的、収量5.5g、M+1=192.9。

[0438]

[実施例2-4]

 $2-(\{[1-(ナフチルメチル)-4-ピペリジル]メチル}アミノ)ヒドロキナゾリン<math>-4-$ オンの合成

[1-(ナフチルメチル)-4-ピペリジル]メチルアミン(4.4mmol , 1122mg)をDMA(15ml)に溶解し、NEt3(1.5eq, 920 μ L)、2-メチルチオヒドロキナゾリン-4オン(<math>2eq, 1690mg)を加えた。100で終夜撹拌し、反応終了後、酢酸エチル($50ml \times 3$)で抽出し、水($150ml \times 2$)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー(Hex/AcOEt=1/9, $AcOEt \times 2$)により精製した。LC-MSにより同定した。

収率10%、収量159mg、M+1=399.2

[0439]

《キナゾリノン誘導体の合成法 その3≫

[2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩の合成

[参考例2-6]

1-Boc-4-アミノメチルピペリジンの調整

4-アミノメチルピペリジン(10.0g,87.6mmol)をトルエン(175 mL)に溶解し、ベンズアルデヒド(8.90mL,87.6mmol)を加え、Dean-Starkトラップを備えて、1時間加熱環流した。反応液を室温に冷却後、二炭酸ジーセーブチル(20.1mL,87.6mmol)を4回に分けて1時間で加え、一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣に、氷浴中で硫酸水素カリウム水溶液(1.0M,140mL,140mmol)を加えて、2時間攪拌した。この水溶液をジエチルエーテル(100mL)で洗浄後、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pH約7に調製した。この水溶液を酢酸エチル(200 mL)で洗浄した後に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を酢酸エチル(200 mL)で洗浄した後に、1規定水酸化ナトリウム水溶液をかえて、pH約12に調整し、酢酸エチル(100mL×3回)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。これを減圧濃縮、真空乾燥した。LC-MS測定により同定した。

収量16.04g、収率85%、M+23=237.1。

[0440]

[参考例2-7]

 $[({[フルオレンー9-イルメトキシ] カルボニルアミノ} チオキソメチル)$ アミノ] メチル] ピペリジンカルボン酸tertーブチルエステルの合成

 $1-B\circ c-4-$ アミノメチルピペリジン(2140mg、10mmo1)を テトラヒドロフラン(25m1)に溶解し、FmocNCS(3091mg、11mmo1)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応終了後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= $85/15\rightarrow 4/1$)により精製し、 [({ [フルオレン-9-イルメトキシ] カルボニルアミノ} チオキソメチル)アミノ] メチル] ピペリジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。LC-MS測定により同定した。

収量4445mg、収率90%、M+1=496.2。

[0441]

[参考例2-8]

 $4-\{[(アミノチオキソメチル)アミノ]メチル}ピペリジンカルボン酸 <math>terspace$ rt-ブチルエステルの合成

({[フルオレン-9-イルメトキシ] カルボニルアミノ} チオキソメチル) アミノ] メチル] ピペリジンカルボン酸 tertーブチルエステル (2000mg、4.04mmo1)をDMF (20m1)に溶解し、ピペリジン (7.99m1、80.8mmo1)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応終了後、水 (100m1)を加えて、酢酸エチル (100m1×3)で抽出した。抽出した有機層を水 (300m1×2)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ別し濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1、酢酸エチル)により精製し、4ー {[(アミノチオキソメチル)アミノ]メチル)ピペリジンカルボン酸 tertーブチルエステルを得た。LCーMS測定により同定した。

収量1075mg、収率98%、M+1=274.1。

[0442]

[参考例2-9]

 $4-\{[(イミノメチルチオメチル) アミノ] メチル\} ピペリジンカルボン酸 <math>t$ ertーブチルエステルヨウ化水素塩の合成

4-{[(アミノチオキソメチル)アミノ]メチル}ピペリジンカルボン酸 tertーブチルエステル(1075mg、3.94mmol)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、ヨウ化メチル(616mg、4.33mmol)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応終了後、濃縮し、デシケーター中で減圧乾燥し、4-{[(イミノメチルチオメチル)アミノ]メチル}ピペリジンカルボン酸 tertーブチルエステルヨウ化水素塩を得た。LC-MS測定により同定した。

収量1597mg、収率98%、M+1=288.1。

[0443]

[参考例2-10]

 $4-\{[(4-オキソヒドロキナゾリン-2-イル) アミノ] メチル\} ピペリジ <math>2-2$ ンカルボン酸 1-2 セペリジンカルボン酸 1-2 カルボン酸 1-2 カルボン 1-2 カルボ

4ー { [(イミノメチルチオメチル) アミノ] メチル} ピペリジンカルボン酸 tertーブチルエステルヨウ化水素塩 (1722mg、4.15mmol) を DMF (20ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.868ml、6.23mmol) とイサト酸無水物 (2029mg、12.45mmol) を加えて、80℃で2時間撹拌した。2N水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加えて反応を停止した。水 (100ml) を加え、酢酸エチル (100ml×3) で抽出した。抽出した有機層を水 (100ml×2)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ別し濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1→1/2)により精製し、4ー { [(4-オキソヒドロキナゾリン-2-イル) アミノ] メチル} ピペリジンカルボン酸 tertーブチルエステルを得た。LC-MS測定により同定した。

収量685mg、収率46%、M+1=359.1

[0444]

[参考例2-11]

2- [(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩の合成

収量581mg、収率定量的、M+1=259.1。

[0445]

[2-[(4-ピペリジルメチル) アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オンの合成 [参考例2-12]

(1-ベンジル-4-ピペリジル) メチルアミンの合成

4-アミノメチルピペリジン(5. 754m1、50mmo1)をアセトニトリル(200m1)に溶解し、炭酸カリウム(13. 82g、100mmo1)

とベンジルクロリド (17.13g、150mmo1) を加えて、60℃で終夜 撹拌した。反応終了後、ろ別を行い、溶媒を留去した。展開溶媒 (CH2C12 /MeOH/NEt3=90/5/5) を用いて、シリカゲルカラムクロマトグ ラフィーにより精製し、(1-ベンジルー4ーピペリジル)メチルアミンを得た 。LC-MS測定により同定した。

収率91%、収量9.277g、M+1=205.2。

[0446]

[参考例2-13]

2-({[1-ベンジル-4-ピペリジル]メチル}アミノ)ヒドロキナゾリン -4-オンの合成

(1-ベンジルー4-ピペリジル)メチルアミンを、参考例<math>2-7(収率84%)、2-8(収率73%)、2-9(収率定量的)及び2-10(収率73%)に従い、 $2-(\{[1-ベンジル-4-ピペリジル]メチル〉アミノ)ヒドロキナゾリン<math>-4-オ$ ンを合成した。

[0447.]

[参考例2-14]

2-[(4-ピペリジルメチル) アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オンの合成 2-({[1-ベンジル-4-ピペリジル] メチル} アミノ) ヒドロキナゾリン-4-オン(880mg, 2.53mmol) をメタノール(80mL) に溶解し、窒素置換した。これに水酸化パラジウム(100mg) を加え、水素雰囲気下、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温に冷却して窒素置換し、セライトを通じて濾過した。濾液を減圧濃縮して、2-[(4-ピペリジルメチル) アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オンを得た。LC-MSにより同定した。

収量588 mg, 収率86%、M+1=259.1

[0448]

[実施例2-5]

 $2-[({1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジル}メチル)$ アミノ] ヒドロキナソリン-4-オンの合成

2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩

(0. 1 mmo1, 3 3 mg、参考例2-11) 又は2-[(4-ピペリジルメチル) アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オン(0. 1 mmo1) をDMF/酢酸(10/1, 1 m1) に溶解し、2-クロロベンズアルデヒド(0. 3 mmo1, 0. 0 3 4 m1) とNaBH(OAc)₃(0. 3 mmo1, 6 4 mg) を加えて、室温で終夜撹拌した。MeOH1mlを加えて反応を停止した。反応溶液をSCX(ボンドエルートSCX500MG)に注入した。CHC1₃/MeOH(=1/1、5 m1×2 回)で洗浄した後、2 N-NH₃/MeOH溶液5 m1で溶離した。遠心濃縮器を用いて溶媒を留去し、2-[({1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジル}メチル)アミノ] ヒドロキナゾリンー4-オンを得た。

収率、収量、純度 92~96% M+1=383.1。

[0449]

[実施例2-6~2-30、実施例2-186~2-200]

化合物番号2-6~2-30、化合物番号2-186~2-200の化合物は、それぞれ対応する反応物を用いて、実施例2-5の方法に従い、合成した。結果を表15に示す。

[0450]

[2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩 類縁体の合成

[参考例 2-15]

2-アミノ-5-(メトキシカルボニル)安息香酸の合成

2-アミノ-5-ヨード安息香酸(4mmol, 1052mg)をDMF(10ml)とMeOH(5ml)に溶解し、NEt3(3eq, 1.67ml)を加えた。続いて、酢酸パラジウム(0.1eq,90mg)、dppp(0.1eq,165mg)を加えて、一酸化炭素に置換し、80℃で5時間撹拌した。反応終了後、酢酸(2.5ml)を加えて反応を停止した。水(50ml)を加えて、酢酸エチル(50ml×3回)で抽出した。有機層を、水(100ml×2回)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、展開溶媒(Hex/AcOEt=4/1-1/1)を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製

し、2-アミノ-5- (メトキシカルボニル) 安息香酸を得た。LC-MS測定 により同定した。

収率79%、収量618mg、M+1=196.0。

[0451]

[参考例2-16]

2- (Boc) アミノー6-クロロ安息香酸の合成

2-アミノー6-クロロ安息香酸(1.13g, 6.59mmol)をテトラヒドロフラン(5.0mL)に溶解し、ナトリウムビストリメチルシリルアミドノ1.0M in THF(19.8mL,19.8mmol)を滴下した。これを15分間攪拌した後に、(Boc)20(1.82mL,7.91mmol)のテトラヒドロフラン溶液(2.0mL)を滴下し、3時間攪拌した。反応液に水(20mL)及び1規定塩酸(約25mL)を加えて、pH約4に調製した。これを酢酸エチル(40mL×3回)で抽出し、得られた有機層を水(50mL×2回)、飽和食塩水(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。これを減圧濃縮して得られた濃縮残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール:酢酸=95:5:1)で精製して、2-(Boc)アミノー6-クロロ安息香酸を得た。LC-MSとNMRにより同定した。

収量1.62g,収率90%、M+23=294.0

 1 H-NMR (270MHz, CDC1₃): 88.40 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=8.2Hz), 7.35 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.2 Hz), 1.52 (9H, s) ppm.

[0452]

以下の中間体を、それぞれ対応する反応物を用いて、参考例2-16の方法に 従い合成した。

2- (Boc) アミノ-3-クロロ安息香酸:収量3.58g,収率70%,M+23=294.0。

2-(Boc) アミノ-5-メトキシカルボニル安息香酸:収量988mg,収率49%,M+1=296.1。

[0453]

[参考例 2-17]

5-クロロイサト酸無水物の合成

2-(Boc)アミノー6-クロロ安息香酸(1.51g,5.56mmol)を、トルエン(20mL)に懸濁し、加熱還流させた。ここに、オキザリルクロリド(0.572 mL,6.67mmol)を滴下し、10分間激しく攪拌した。反応液を氷冷した後に、析出した結晶を濾取して、n-ヘキサンで洗浄し、デシケーター中で乾燥し、5-クロロイサト酸無水物を得た。

収量769mg, 収率70%、M+1=198.0

 $^{1}\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d6): δ 11.8 (1H, s), 7 .65 (1H, t, J=8.2Hz), 7.30 (1H, d, J=8.2Hz), 7.10 (1H, d, J=8.2Hz) ppm.

[0454]

以下の中間体をそれぞれ対応する反応物を用いて、参考例2-17の方法に従 い合成した。

8-クロロイサト酸無水物:収量1.42g, 収率55%, M+1=197.9 6-メトキシカルボニルイサト酸無水物:収量397mg, 収率57%, M+1=222.0

6ートリフルオロメチルイサト酸無水物:収量1.52g,収率50%,M+1=232.0

[0455]

[参考例2-18]

6- (トリフルオロメトキシ) イサト酸無水物の合成

5-(トリフルオロメトキシ)アントラニル酸(2.221g、10.04mmo1)をTHF(25mL)に溶解し、トリホスゲン(1.08g)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応終了後、溶媒を除去し、残渣を減圧乾燥した。アセトン及びヘキサンで洗浄し、デシケーター中で減圧乾燥し、6-(トリフルオロメトキシ)イサト酸無水物を得た。LC-MSにより同定した。

収量1.516g、収率61%、M+1=248.0

[0456]

以下の中間体をそれぞれ対応する反応物を用いて、参考例2-18の方法に従 い合成した。

6-二トロイサト酸無水物:収量0.889g、収率43%、M+1=208.

9

6-メチルイサト酸無水物:収量1. 251g、収率70%、M+1=178.

0

5-カルボキシルイサト酸無水物:収量1.352g、収率65%、M+1=2

08.0 6-フルオロイサト酸無水物:M+1=182.0

6-ビドロキシイサト酸無水物:M+1=180.0

6-メトキシイサト酸無水物:M+1=194.0

[0457]

[参考例2-19]

2- [(4-ピペリジルメチル)アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩類 緑体の合成

参考例2-17又は2-18を用いて合成したイサト酸無水物に対して、参考例2-10、参考例2-11を用いて、以下に示す中間体を合成した。

5-クロロ-2- [(4-ピペリジルメチル) アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩

8-クロロ-2- [(4-ピペリジルメチル)アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩

6-メトキシカルボニル-2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナ ソリン-4-オン塩酸塩

6-トリフルオロメチル-2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナ ゾリン-4-オン塩酸塩

6-トリフルオロメトキシ-2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩

6-ニトロ-2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-4-

オン塩酸塩

6-メチル-2- [(4-ピペリジルメチル)アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩

5-メトキシカルボニル-2- [(4-ピペリジルメチル)アミノ] ヒドロキナ ゾリン-4-オン塩酸塩

6-フルオロ-2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ] ヒドロキナゾリン-4 -オン塩酸塩

6-ヒドロキシー2- [(4-ピペリジルメチル) アミノ] ヒドロキナゾリンー 4-オン塩酸塩

6-メトキシ-2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩

[0458]

[実施例2-201~2-250]

化合物番号2-201~2-250の化合物を、参考例2-15~2-19によって合成した、それぞれ対応する2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩類縁体と反応物を用いて、実施例2-5の方法に従い、合成した。結果を表15に示す。

[0459]

3-Nアルキルキナゾリノン誘導体の合成法

[参考例2-20]

4-({[(メチルアミノ)チオキソメチル]アミノ}メチル)ピペリジンカルボン酸tertブチルエステルの合成

 $1-B \circ c - 4-P$ ミノメチルピペリジン(642 mg、 $3 mm \circ 1$)をTH F (8 m1) に溶解し、メチルイソチオシアネート(241 mg、 $3.3 mm \circ 1$)を加えて、終夜室温で撹拌した。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex/AcOEt=1/4)により精製し、 $4-(\{[(メチルアミノ) チオキソメチル] アミノ} メチル)ピペリジンカルボン酸 <math>tert$ ブチルエステルを得た。LC-MS 測定により同定した。

収量839mg、収率98%、M+1=288.1

[0460]

[参考例2-21]

3-メチル-2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]-3-ヒドロキナゾリン -4-オン塩酸塩の合成

参考例2-9 (収率94%、収量1171mg)、参考例2-10 (収率33%、収量331mg)、参考例2-11 (収率定量的、収量116mg)に従い、3-メチル-2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]-3-ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩を合成した。

収率定量的、収量116mg、M+1=273.1

[0461]

[実施例2-492~2-495]

化合物番号2-492~2-495の化合物を、参考例2-20、2-21に よって合成した化合物に対し、それぞれ対応する反応物を用いて、実施例2-5 の方法に従い合成した。結果を表15に示す。

[0462]

【表241】

表 15

化合物No.2-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	27	44	416.1	417.1
2	25	38	450.1	453.2 (CI × 3)
3	4	6	432.2	433.2
4	12	49	398.2	399.3
5	15	39	382.1	383.1
6	21	55	382.1	383.1
7	25	65	382.1	383.1
8	23	92	378.2	379.1
9	36	100	378.2	379.1
10	23	97	376.2	377.2
11	23	97	398.2	399.1
12	25	95	442.1	443.0
13	28	100	456.1	458.1 (Br)
14	19	72	444.1	445.0
15	25	97	426.1	427.1
16	23	90	432.1	433.1
17	23	97	400.1	401.1
18	24	90	401.2	402.2
19	29	100	404.2	405.2
20	12	50	394.2	395.2
21	13	55 .	393.2	394.2
22	12	53	378.2	379.2
23	17	71	398.2	399.2
24	13	60	348.2	349.2
25	8	35	362.2	363.2
26	2	3	476.0	479.0 (Br)
27	6	15	389.2	390.2
28	12	30	466.1	¹ 467.2
29	12	28	466.1	467.1
30	14	40	398.2	399.1
186	15	57	432.1	433.0
187	26	95	443.1	444.1
188	25	96	428.2	429.1
189	22	85	416.1	417.1
190	23	80	460.1	463.0 (Br,Cl)

[0463]

【表242】

表15のつづき1

191	24	93	427.1	428.1
192	27	96	412.2	413.1
193	21	75	466.1	467.1
194	17	65	435.2	436.2
195	24	90	438.1	439.1
196	21	92	382.2	383.1
197	23	90	410.2	411.1
198	17	57	. 476.1	479 (Br,Cl)
199	8	30	432.2	433.1
200	6	26	396.2	397.1
201	1	5	466.1	469.1 (Cl×3)
202	5	34	462.1	463.0
203	4	21	490.1	491.1
204	5	34	466.1	469.0 (CI×3)
205.	2	41	490.1	491.0
206	3	14	466.1	467.0
207	3	14	516.1	517.1
208	3	. 15	490.1	491.1
209	4	19	500.1	501.1
210	2	12	446.1	447.1
211	5	26	450.1	451.1
212	3	13	448.1	449.0
213	4	9	477.1	478.0
214	20	37	468.1	469.1
215	7	13	450.1	451.0
216	3	6	446.1	447.1
217	3	8	457.1	458.1
218	2	13	432.1	433.0
219	10	74	428.2	429.3
220	6	31	456.2	457.1
221	5	40	432.1	433.1
222	3	68	456.2	457.2
223	7	40	432.1	433.1
224	5	27	482.1	483.1
225	4	20	456.2	457.2
226	3	18	466.1	467.1
227	3	17	412.2	413.1

[0464]

【表243】

麦	1	ᆮ	m	_	~	-1	2	
a v	ı	ວ	w	-)	ر-	z	_	

228	6	33	416.1	417.0
229	4	23	432.2	433.1
230	2	23	428.2	429.2
231	1	6	456.2	457.2
232	2	9	432.2	433.2
233	2	9	456.2	457.3
234	7	43	432.2	433.1
235	9	46	482.2	483.1
236	3	15	456.2	457.2
237	2	11	466.2	467.2
238	4	21	412.2	413.2
239	5	30	416.2	417.1
240	6	38	410.2	411.2
241	3	36	406.2	407.3
242	. 9	55	434.2	435.2
243	10	62	410.2	411.2
244	21	121	434.2	435.2
245	10	63	410.2	411.1
246	16	89	460.2	461.2
247	2	13	434.2	435.2
248	6	33	444.2	445.2
249	4	26	390.2	391.2
250	8	45	394.2	395.1
492	5	17	446.1	447.1
493	9	31	412.2	413.2
494	16	55	412.2	413.2
495	15	52	390.2	391.2

[0465]

ベンゾチアジアジン誘導体の合成法

[参考例 3-1]

7-フルオロ-2H, 4H-ベンゾ[e] 1, 2, 4-チアジアジン-1, 1,

3-トリオンの合成

クロロスルホニルイソシアナート (3. 29mL, 37. 8mmo1)をニトロエタン (45mL) に溶解し、-80℃に冷却した。これに、4-フルオロアニリン (3. 50g, 31. 5mmo1) のニトロメタン溶液 (5mL)を、10分間で滴下した。反応液を0℃まで昇温し、塩化アルミニウム (5. 33g, 40. 0mmo1)を加えた。30分間加熱還流した後に、室温まで冷却してから、反応液を氷水 (120mL) に注いだ。析出した結晶を濾取、乾燥して、7-フルオロ-2H, 4H-ベンソ [e] 1, 2, 4-チアジアジン-1, 1, 3-トリオンを得た。

収量3.72g、収率55%、M+1=217.0

参考例3-1に従い、7-メチルー2H, 4H-ベンソ [e] 1, 2, 4-チアジアジン-1, 1, 3-トリオン(4. 24g、67%)を合成した。

[0466]

[参考例3-2]

2-アミノ-5-フルオロベンゼンスルホンアミドの合成

7-フルオロ-2H, 4H-ベンソ[e] 1, 2, 4-チアジアジン-1, 1, 3-トリオン (3.00g, 13.9mmol)を、50%硫酸(90mL) に懸濁し、130℃で1時間攪拌した。反応液を氷浴で冷却しながら、40%水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した。この水溶液を200mLまで減圧濃縮し、析出物を濾取した。これを酢酸エチル(100mL)に懸濁させて、不溶物を濾別した。滤液を減圧濃縮、乾燥して2-アミノ-5-フルオロベンゼンスルホンアミドを得た。

収量2. 27g、収率86%、M+1=191. 0

参考例3-2に従い、2-アミノ-5-メチルベンゼンスルホンアミド(収量958mg、収率55%)を合成した。

[0467]

[参考例3-3]

 $4-\{[(7-7) + 1-3 + 1-3 + 1-4 + 1-$

ルエステルの合成

 $1-N-B\circ c-4-アミノメチルピベリジン(1.08g,5.04mmo1)をアセトニトリル(8.0mL)に溶解し、0℃に冷却した。これに1,1 'ーチオカルボニルジイミダゾール(988 mg,5.54mmo1)及びイミダゾール(103 mg,1.51mmo1)のアセトニトリル溶液(10mL)を滴下して、室温で2時間攪拌した。反応液に<math>2-アミノ-5-フルオロベンゼンスルホンアミド(1.25g,6.55mmo1)及びジメチルアミノピリジン(739mg,6.05mmo1)を加え、<math>80$ でで1晩攪拌した。これにジイソプロピルカルボジイミド(0.233 mL,1.51mmo1)を加えて、1時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後に減圧濃縮して、残渣を酢酸エチル(50mL)に溶解した。これを水(20mL)及び飽和食塩水(20mL)で洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル= $3:2\rightarrow2:3$)で精製して、4-{[(7-フルオロ-1,1-ジオキソ-4H-ベンゾ[e]1,2,4-チアジアジン-3-イル)アミノ]メチル)ピペリジンカルボン酸Tertブチルエステルを得た。

収量1.66g、収率80%、M-Boc+2H=313.1

[0468]

参考例3-3に従い、

 $4-\{[(1,1-i)オキソー4H-ベンゾ[e]1,2,4-チアジアジンー3-イル)アミノ]メチル}ピペリジンカルボン酸<math>tert$ プチルエステル:収率6.7%、収量1.3.2mg、

 $4-\{[(7-メチルー1, 1-ジオキソー4H-ベンソ [e] 1, 2, 4-チアジアジンー<math>3-$ イル) アミノ] メチル $\}$ ピペリジンカルボン酸tertブチルエステル: 収量681mg、収率49%

を合成した。

[0469]

[参考例3-4]

7 − フルオロ − 3 − [(4 − ピペリジルメチル) アミノ] − 4 H − ベンゾ [e]

1, 2, 4-チアジアジン-1, 1-ジオンの合成

参考例2-11に従い、7-フルオロ-3-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]-4H-ベンゾ[e]1,2,4-チアジアジン-1,1-ジオンを得た。収量497mg、収率90%、M+1=313.1

[0470]

参考例3-4に従い、以下の化合物を合成した。

7-メチル-3-[(4-ピペリジルメチル) アミノ] -4H-ベンゾ[e] 1, 2, 4-チアジアジン-1, 1-ジオン:収量691mg、収率定量的 3-[(4-ピペリジルメチル) アミノ] -4H-ベンゾ[e] 1, 2, 4-チアジアジン-1, 1-ジオン:収率定量的、収量116mg、M+1=295.

[0471]

[実施例3-1~3-10]

化合物番号3-1~3-10の化合物を、参考例3-1~3-4によって合成した化合物に対し、それぞれ対応する反応物を用いて、実施例2-5の方法に従い、合成した。結果を表16に示す。

[0472]

【表244】

表 16

		•		
化合物No.3-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	10	35	468.0	469.0
2	7	26	434.1	435.1
3	9	34	434.1	435.0
4	13	52	412.1	413.1
5	25.2	66.2	482.1	483.0
6	20.8	58.9	448.1	449.1
7	25.4	71.9	448.2	449.2
8	9.9	26.1	486.1	487.0
_	20.5	58.1	452.1	453.1
9		100	452.2	453.1
10	38.3	100	TURNE	

[0473]

ジヒドロキナゾリン誘導体の合成法

[参考例4-1]

4- (ジヒドロキナゾリン-2-アミノメチル) ピペリジン2塩酸塩の合成 1-Boc-4-(アミノメチル) ピペリジン(350mg、1.6mmol) をCH₃CN(15ml) に溶解し、チオカルボニルジイミダゾール(350mg、1.9mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に、2-アミノベンジルアミン(240mg、1.9mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、1-Boc-4-(2-アミノベンジルチオウレアメチル) ピペリジンを得た。LC-MSにより同定した。

M+1=379.2

 $1-B\circ c-4-(2-P$ ミノベンジルチオウレアメチル)ピペリジンをEtOH(30m1)に溶かし、酸化水銀(800mg)を加え、1時間還流した。溶媒を減圧留去し、 $1-B\circ c-4-($ ジヒドロキナゾリンー2-Pミノメチル)ピペリジンを得た。LC-MSにより同定した。

M+1=345.2

1-Boc-4-(ジヒドロキナソリン-2-アミノメチル) ピペリジンをメタ ノール (10m1) に溶かし、4 規定塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 (16m1) を加え、50℃で90分攪拌した。溶媒を減圧留去し、4-(ジヒドロキナソリン-2-アミノメチル) ピペリジン・塩酸塩を得た。LC-MSにより同定した。

収量449mg、89%、M+1=245.1

[0474]

[実施例4-1~4-5]

化合物番号 $4-1\sim4-5$ の化合物を、それぞれ対応する反応物を用いて、実施例2-5の方法に従い合成した。結果を表17に示す。

[0475]

[実施例4-7]

2, 4-ジクロロー6ー[(4-{[(6-クロロ(1, 4-ジヒドロキナゾリ

ン-2-イル)) アミノ] メチル} ピペリジル) メチル] フェノールの合成 化合物番号2-193(2.5mg、0.028 mmol)をTHF(0.5mL)に溶解し、1N-BH₃・THF溶液(0.56ml、0.56mmol)を加え、80℃にて24時間攪拌した。得られた溶液に、5N-NaOHaq(0.5mL)を加え、80℃にて5時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルにて抽出(2mL×2)、Sep-Pak-Dry(商品名、バリアン製、硫酸ナトリウムのカートリッジ)に移して乾燥し、さらにSCX(ボンドエルートSCX500MG)に移した。SCXをCHC1₃/MeOH(1/1)混合溶液(5mL)で洗浄し、2N-NH₃/MeOH溶液(5mL)で溶出した。溶出液を濃縮し、HPLC分取システムにより精製を行ない、2,4-ジクロロー6-[(4-{[(6-クロロ(1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル))アミノ]メチル)ピペリジル)メチル]フェノールを得た。

収量2.3 mg、収率19%、M+1=453.0

[0476]

[実施例4-6、4-8~4-11]

化合物番号4-6、4-8~4-11の化合物を、それぞれ対応する反応物を 用いて、実施例4-2の方法に従い合成した。結果を表17に示す。

[0477]

【表245】

表 17

化合物No.4-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	4	10	402.2	403.2
2	. 3	16	418.1	419.0
3	8	50	384.1	385.1
4	1	7	384.1	385.1
5	7	61	362.2	363.2
6	3	25	502.1	503.1
7	2	19	452.1	453.0
8	1.4	3	432.2	433.1
9	6	12	436.1	437.1
10 .	2	4	432.2	433.1
11	3	6	434.1	435.1

[0478]

2-[(4-ピペリジニルメチル) アミノ] ヒドロチオフェノ <math>[3, 2, d] ピリミジン-4-オン誘導体の合成法

[参考例 5-1]

 $3-\{[(フェニルカルボニルアミノ)チオキソメチル]アミノ}チオフェンー <math>2-カルボン酸メチルエステルの合成$

3-アミノチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(500mg、3.18mmol)のアセトン(<math>3mL)溶液に、ベンゾイルイソチオシアネート(1038mg、6.36mmol)のアセトン(3mL)溶液を添加した。室温にて10時間攪拌、その後濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(100 と 100 により精製し、100 により精製し、100 によりオキソメチル)アミノ)チオフェン-100 が、100 が、

.収量866mg、収率85%、M+1=321.0

[0479]

[参考例 5-2]

カリウムヒドロチオフェノ [3, 2, d] ピリミジンー4-オンー2ーチオレー

トの合成

KOH(303mg、5.4mmo1)のEtOH(10mL)溶液に、3-([(フェニルカルボニルアミノ)チオキソメチル]アミノ)チオフェン-2ーカルボン酸メチルエステル(866mg、2.7mmo1)の<math>EtOH(3mL))溶液を添加した。加熱還流下3時間攪拌、析出した白色沈殿を濾取した。 $EtOH(5mL\times2)$ で洗浄し、減圧下乾燥してカリウムヒドロチオフェノ[3,2,d]ピリミジン-4-オン-2-チオレートを得た。

収量476mg、収率79%、

NMR (DMSO- d_6): δ H 6. 85 (m, 1H), 7. 22 (m, 1H), 10. 41 (br, 1H)

[0480]

[参考例5-3]

2-メチルチオヒドロチオフェノ [3, 2, d] ピリミジンー4-オンの合成 カリウムヒドロチオフェノ [3, 2, d] ピリミジンー4-オンー2-チオレート (476 mg, 2.14 mmo1) の水 (10 mL) 溶液に、MeI(133 μL, 2.14 mmo1) を添加した。室温にて3時間攪拌、析出した白色沈殿を濾取した。水 $(5mL \times 2)$ で洗浄し、減圧下乾燥して、2-メチルチオヒドロチオフェノ [3, 2, d] ピリミジンー4-オンを得た。

収量337mg、収率79%

NMR (DMSO- d_6): δ H 2. 49 (s, 1H), 7. 26 (d, J=5.4, 1H), 8. 08 (d, J=5.4, 1H).

[0481]

[参考例5-4]

2-[(1-Boc-4-ピペリジニルメチル) アミノ] ヒドロチオフェノ <math>[3, 2, d] ピリミジンー4-オンの合成

2-メチルチオヒドロチオフェノ [3, 2, d] ピリミジン-4-オン200 mg (1.0mmol)のクロロホルム(5mL)溶液に、60%の3-クロロ 過安息香酸287mg (1.0mmol)を氷冷下加え、室温にて2時間攪拌する。得られた溶液を濃縮し、化合物1-Boc-4-アミノメチルピペリジン2

35mg (1.1mmol)、トリエチルアミンO.2mL (1.5mmol) 及びdiglyme (diethylene glycol dimethylether) (5mL)を加える。得られた溶液を、180度にて10時間攪拌、その後水 (10mL)を加え、酢酸エチル (5mL×2)にて抽出し、硫酸マグネシウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex/EtOAc=1/1→0/1)にて精製し、2-[(1-Boc-4-ピペリジニルメチル)アミノ]ヒドロチオフェノ[3, 2, d]ピリミジン-4-オンを得た。

収量160mg、収率44%

LC/MS(LC/MSD): (M+H) += 365.1 (実測値) M=36 4.16 (理論値)

[0482]

[参考例 5-5]

参考例2-11に従い、合成した。

収量135mg、収率90%、M+1=265.1

[0483]

[実施例5-1]

化合物番号 5-1の化合物を、参考例 5-1~5-5によって合成した化合物に対して、対応する反応物を用いて、実施例 2-5の方法に従い合成した。結果を表18に示す。

[0484]

【表246】

表 18

化合物No.5-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	17	42	438.0	439.0

[0485]

[実施例6]

エオタキシンにより惹起されるCCR3発現細胞の細胞内カルシウム濃度上昇に 対する被験化合物の阻害能の測定

CCR3を安定して発現するK562細胞を用いて、細胞内カルシウム濃度上 昇に対する本発明による化合物の阻害能を次の方法にて測定した。

CCR3発現K562細胞を、10 mMHEPES (N-[2-hydroxyethyl] piperazine-N'-[2-ethanesulfonic acid]、ギブコBRL社製)含有HBSS溶液(Hanks' Balanced Salt Solution、ギブコBRL社製)に懸濁したものに、最終濃度が1 mMとなるように、1 mM Fura2アセトキシメチルエステル(同仁化学社製)を加え、37 Cにて30 O間インキュベートした。細胞を洗浄後、被検化合物と同時に96 穴ホワイトプレート(ファルコン製)に添加し、一定時間後にアゴニストを添加し、これを340 nmと380 nmで励起し、340 / 380比をモニターすることにより、細胞内カルシウム濃度を測定した。アゴニストとしてヒトエオタキシン(ゼンザイム・テクネ社製)(0.5 mg/m1)を用い、被験化合物の阻害能は、エオタキシンで刺激する50 O fic、CCR3発現K562細胞を被験化合物で処理した時の、細胞内カルシウム濃度を測定し、下記の式により抑制率(%)を算出した。

抑制率 (%) = {1-(A-B)/(C-B)} ×100

(A:被験化合物で処理した後エオタキシンで刺激したときの細胞内カルシウム 濃度、B:無刺激のときの細胞内カルシウム濃度、C:被験化合物で処理せずに エオタキシンで刺激したときの細胞内カルシウム濃度)

[0486]

本発明のピペリジン誘導体の阻害能を測定したところ、例えば、下記の化合物番号で表す化合物は、 10μ M又は 2μ Mの下記化合物の濃度において、それぞれ $20\sim50\%$ 、 $50\%\sim80\%$ 、又は80%以上の阻害能を示した。

10μΜの濃度で20%~50%の阻害能を示した化合物:

化合物番号No1-:1-7、1-9、2-5、2-6、2-8、2-12、2-13、2-15、2-16、2-18、2-21、2-22、2-24、2-

 $29, 2-31, 2-35, 2-43, 2-45, 2-48, 2-56, 2-70, 2-71, 2-77, 2-85, 2-96, 2-100\sim2-103, 2-107, 2-108, 2-116, 2-128, 2-129, 2-136, 2-141, 2-146, 2-147, 2-176\sim2-180, 3-8, 3-55, 3-56, 3-58, 5-37, 5-98, 5-104, 5-113, 5-118, 5-122, 5-125, 5-127, 5-141, 6-4\sim6-6, 6-8$

10μΜの濃度において50%~80%の阻害能を示した化合物:

化合物番号No1-:1-3~1-6、1-10、1-11、2-2~2-4、2-23、2-30、2-33、2-34、2-39、2-41、2-42、2-47、2-49、2-51、2-54、2-57、2-60、2-61、2-64~2-66、2-73、2-80~2-82、2-84、2-89~2-91、2-95、2-106、2-109、2-112、2-113、2-115、2-120、2-122、2-123、2-127、2-130、2-133、2-134、2-137、2-138、2-142、2-142、2-170、2-173~2-175、3-7、3-9、4-29、5-20、5-21、5-30、5-36、5-39、5-40、5-42~5-45、5-49、5-65、5-72、5-96、5-97、5-99、5-101~5-103、5-121、5-128~5-130、5-142、5-148、5-154~5-158、5-167、5-168、5-174、5-175、5-180、5-181、5-183

化合物番号No2-:2~4

10μΜの濃度で80%以上の阻害能を示した化合物:

化合物番号No1-:1-1、1-8、2-1、2-14、2-36~2-38、2-40、2-50、2-52、2-72、2-75、2-98、2-117~2-119、2-121、2-124~2-126、2-131、2-149~2-151、2-153、2-154、3-2、3-13、3-15、3-1

7, 3-18, $3-21 \sim 3-23$, 3-25, 3-26, $3-28 \sim 3-30$, $3-32 \sim 3-38$, $3-42 \sim 3-52$, 3-59, 3-61, 3-62, $5-22 \sim 5-29$, $5-31 \sim 5-35$, 5-38, 5-41, $5-46 \sim 5-48$, $5-50 \sim 5-64$, $5-66 \sim 5-71$, $5-88 \sim 5-93$, 5-95, 5-107, 5-110, 5-114, 5-116, 5-120, 5-123, 5-124, 5-126, $5-131 \sim 5-133$, 5-136, 5-140, $5-143 \sim 5-146$, $5-149 \sim 5-153$, $5-159 \sim 5-166$, $5-169 \sim 5-173$, $5-176 \sim 5-179$, 5-182, 6-7, 6-9, $6-11 \sim 6-13$, 6-15

化合物番号N o 2-:1

化合物番号N o 4 -: 1

2μΜの濃度で20%~50%の阻害能を示した化合物:

化合物番号No1-:2-156~2-159、2-163、2-164、3-14、3-24、3-27、3-40、4-1、4-3、4-4、4-6、5-15、5-16、5-74、5-75、5-77、5-79、5-82、5-84、5-85

化合物番号No2-:5、7、8、13、22、24、200、232、243、245、247、

2μΜの濃度で50%~80%の阻害能を示した化合物:

化合物番号No1-:2-166、2-168、2-169、3-4、3-11、3-16、3-31、4-12、4-15~4-17、5-7、5-8、5-14、5-19、5-73、5-76、5-78、5-80、5-81、5-83、5-86、5-188

化合物番号No2-:6、10、14、16、17、20、21、23、29、196、205、221、223、224、234、237、244、495 化合物番号No4-:5、

2μΜの濃度で80%以上の阻害能を示した化合物:

化合物番号No1-:2-160、2-162、2-165、2-167、3-1、3-3、3-5、3-6、4-10、4-11、4-13、4-14、4-

 $18 \sim 4 - 21$, $5 - 1 \sim 5 - 6$, $5 - 9 \sim 5 - 13$, 5 - 17, 5 - 18, $5 - 184 \sim 5 - 187$, 5 - 189, 5 - 190

化合物番号No2-:11、12、15、18、19、26~28、30、18 6~195、197~199、201~204、206~220、225~23 1、235、236、238~242、246、248~250、

化合物番号No3-:1~10

化合物番号No4-:2~4、6~11

[0487]

[実施例7]

CCR3発現細胞膜画分へのエオタキシンの結合に対する阻害能の測定

ヒトCCR3発現K562細胞より調製した細胞膜画分を、0.5mg/mLになるようにアッセイバッファー(25mM HEPES、pH7.6、1mM CaCl₂、5mM MgCl₂、0.5% BSA(牛血清アルブミン、シグマ社製)に懸濁し、膜画分懸濁液とした。被験化合物をアッセイバッファーで希釈した溶液を、被験化合物溶液とした。 $[^{125}I]$ 標識ヒトエオタキシン(アマシャム社製)を、 1μ Ci/mLになるようにアッセイバッファーで希釈した溶液を標識リガンド溶液とした。0.5%BSAで被覆した96ウェルマイクロプレート(ファルコン社製)に、1ウェルあたり、被験化合物溶液25 μ L、標識リガンド溶液25 μ L、膜画分懸濁液50 μ Lの順番に分注し、撹拌後(反応溶液100 μ L)、25 ∞ で90分インキュベートした。

反応終了後、あらかじめ O. 5%ポリエチレンイミン溶液にフィルターを浸漬した96ウェルフィルタープレート (ミリポア社製)で、反応液をフィルター濾過し、フィルターを冷洗浄バッファー (アッセイバッファー+ O. 5M NaC 1) 150μ Lで、4回洗浄した (冷洗浄バッファー150μ Lを加えた後、濾過した)。フィルターを風乾後、液体シンチレーター (MicroScientーO、パッカード社製)を、1ウェルあたり25μ Lずつ加え、フィルター上の膜画分が保持する放射能をトップカウント (パッカード社製) にて測定した。

[0488]

被験化合物の代わりに非標識ヒトエオタキシン100ngを添加した時のカウ

ントを非特異的吸着として差し引き、被験化合物を何も添加しない時のカウントを100%として、ヒトエオタキシンのCCR3膜画分への結合に対する被験化合物の阻害能を算出した。

阻害率 (%) = {1-(A-B)/(C-B)} ×100

(A:被験化合物添加時のカウント、B:非標識ヒトエオタキシン100ng添加時のカウント、C: [¹²⁵I] 標識ヒトエオタキシンのみ添加した時のカウント)

[0489]

「実施例8]

エオタキシンにより惹起されるCCR3発現細胞の細胞遊走に対する被験化合物の阻害能の測定

CCR3レセプターを安定して発現するL1.2細胞を用いて、細胞遊走能に対する本発明における化合物の阻害能を次の方法にて測定した。

[0490]

被検化合物を、0.5%BSA含有RPMI1640(ギブコBRL社製)溶液に懸濁したものに、アゴニストとしてヒトエオタキシン(ゼンザイム・テクネ社製)(20ng/mL)を加えたものを、96穴ケモタキシス・チャンバー(ニューロ・プローブ社製)の下層に入れ、ケモタキシス・チャンバー専用フィルターを上層チャンバーではさみこむようにしてセットした。上層チャンバーにも同じ被検化合物及びCCR3発現L1.2細胞を添加したのち、37℃で2時間インキュベートした。

[0491]

反応終了後、鑑別用血液染色液(ディフ・クイック、国際試薬社製)で専用フィルターを染色し、550nmの吸光度の測定を行い、下記の式にて抑制率(%)を算出した。

抑制率 (%) = {1-(A-B)/(C-B)} ×100

(A:被験化合物で処理されたCCR3発現L1.2細胞をエオタキシンで刺激 したときの細胞遊走能、B:無刺激状態における細胞遊走能、C:被験化合物で 処理せずにエオタキシンで刺激したときの細胞遊走能)

[0492]

【発明の効果】

本発明の式(I)で表される化合物は、エオタキシン等のCCR3レセプターのリガンドが標的細胞に結合することを阻害する活性、及び、エオタキシン等のCCR3のリガンドの標的細胞への生理的作用を阻害する活性を有し、CCR3 拮抗剤として利用できる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の目的は、エオタキシン等のCCR3のリガンドが標的細胞上のCCR3に結合することを阻害する活性を有する低分子化合物、すなわちCCR3拮抗剤を提供することである。

【解決手段】 本発明は、下記式(I)で表されるピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体、及びそれを有効成分として含有する、喘息、アレルギー性鼻炎等のCCR3が関与する疾患を治療及び/又は予防する作用を有する医薬組成物である。

【化1】

$$R^{3}N \xrightarrow{X-(CH_{2})_{q}} R^{6}$$

$$R^{1} \xrightarrow{(CH_{2})_{p}} N \xrightarrow{R^{2}} R^{6}$$

$$(I)$$

【選択図】 なし

出願人履歴情報

識別番号

[000003001]

1. 変更年月日

1990年 8月28日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

氏 名

帝人株式会社